

**Family list**

18 family members for:

**JP3148247**

Derived from 17 applications.

- 1 ACAT INHIBITORS**  
Publication info: AU640680 B2 - 1993-09-02
- 2 ACAT INHIBITORS**  
Publication info: AU6190190 A - 1991-03-07
- 3 ACAT INHIBITORS**  
Publication info: CA2024300 A1 - 1991-03-01
- 4 ACYLCOEZYME A: CHOLESTEROL ACYLTRANSFERASE INHIBITORS**  
Publication info: CN1050376 A - 1991-04-03
- 5 ACAT-INHIBITORENACAT-INHIBITOREN**  
Publication info: DD297400 A5 - 1992-01-09
- 6 Acat inhibitors**  
Publication info: EP0415413 A1 - 1991-03-06
- 7 No English title available**  
Publication info: FI904223D D0 - 1990-08-27
- 8 PROCESS FOR PRODUCING INHIBITORS OF ACAT AND PHARMACEUTICAL PREPARATIVES CONTAINING SUCH ACTIVE SUBSTANCE**  
Publication info: HU54628 A2 - 1991-03-28
- 9 ACAT INHIBITORS**  
Publication info: IE903150 A1 - 1991-03-13
- 10 No English title available**  
Publication info: IL95372D D0 - 1991-06-30
- 11 ACAT INHIBITOR**  
Publication info: JP3148247 A - 1991-06-25
- 12 Acat inhibitors**  
Publication info: NO903799 A - 1991-03-01  
NO903799D D0 - 1990-08-30
- 13 AMINOACETAMIDE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF**  
Publication info: NZ235109 A - 1992-10-28
- 14 Acat inhibitors for treating hypercholesterolemia**  
Publication info: PH27372 A - 1993-06-21
- 15 Acat inhibitors**  
Publication info: PT95148 A - 1991-05-22
- 16 ACAT INHIBITORS FOR TREATING HYPOCHOLESTEROLEMIA**  
Publication info: US5153226 A - 1992-10-06
- 17 ACAT INHIBITORS**  
Publication info: ZA9006937 A - 1992-05-27

**BEST AVAILABLE COPY**

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

## ⑪ 公開特許公報 (A)

平3-148247

⑫ Int. Cl. 5

C 07 C 237/04  
A 61 K 31/16  
31/165

識別記号

ABX

庁内整理番号

7106-4H  
7252-4C  
7252-4C※

⑬ 公開 平成3年(1991)6月25日

審査請求 未請求 請求項の数 23 (全63頁)

⑭ 発明の名称 ACAT阻害剤

⑮ 特願 平2-226830

⑯ 出願 平2(1990)8月30日

優先権主張 ⑰ 1989年8月31日 ⑱ 米国(US)⑲ 401,367

⑲ 発明者 アレクサンダー・ヴィ ドイツ連邦共和国7812 パートクロツインゲン、フォンロ  
ルヘルム・クコロウス ゲンバハ-ヴェーク 10  
キー⑲ 発明者 マーク・ウォーレス・ アメリカ合衆国ミシガン州(48118)チエルシー、イース  
クレスウェル トミドルストリート131⑲ 出願人 ワーナーランバー アメリカ合衆国ニュージャージー州(07950)モーリスブ  
ト・コンパニー レインズ、ティバーロード201

⑲ 代理人 弁理士 高木 千嘉 外2名

最終頁に続く

## 明細書

ニトロ、

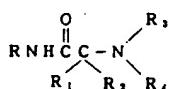
1. 発明の名称 ACAT阻害剤

トリフルオロメチル、

2. 特許請求の範囲

-COOH、

1) 式



(式中、Rは

-COOアルキル(ここでアルキルは1~4個の炭素原子を有する)、

(a) フェニル-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (ここでnは0~2であり、フェニル環は置換されていないかまたは下記の基:-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>(ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は独立して水素であるかまたは1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルである)

1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、

から選択される置換基1~3個で置換されている)、

1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、

(b) 1-または2-ナフチル(これは置換されていないかまたは下記の基:

1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、

1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、

フェノキシ、

ヒドロキシ、

フッ素、

ヒドロキシ、

塩素、

フッ素、

臭素、

塩素、

臭素、

ニトロ、

トリフルオロメチル、

-COOH、

-COOアルキル（ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有する）、

-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>（ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は前述の定義を有する）

から選択される置換基1～3個で置換されている）

であり、

R<sub>1</sub>は

(a) 水素、または

(b) 1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル

であり、

R<sub>2</sub>は

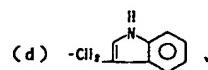
(a) 水素、

(b) 1～20個の炭素原子を有し、飽和であるかまたは1～3個の二重結合を有する直鎖

素または1～6個の炭素原子を有するアルキルから選択されるか、またはR<sub>1</sub>が水素である場合にはR<sub>1</sub>はR<sub>11</sub>で定義する基から選択されることができ；そしてR<sub>1</sub>は1～3個の窒素、酸素または硫黄原子を有する芳香族單環状複素環式基、フェニル、1-または2-ナフチル、または1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、フェノキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ニトロ、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、-COOH、COOアルキル（ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有していて、直鎖状または分枝鎖状である）、-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>（ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は前述の定義を有する）または-CH<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>（ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は前述の定義を有する）から選択される置換基1～3個で置換されたフェニル、1-または2-ナフチルである）

状または分枝鎖状の炭化水素鎖、

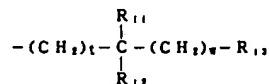
(c) p-フェニルメトキシベンジル、



(e) -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、

(f) フェニル、1-または2-ナフチル（これは置換されていないかまたは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、ヒドロキシ、塩素、フッ素、臭素、トリフルオロメチルまたはアミノから選択される置換基1個または2個で置換されている）、

(g) 下記の基



（ここでtは0～4であり；wは0～4であるが、ただしとおよびwの合計は5より大きくはなく；R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は独立して水

であるか、または

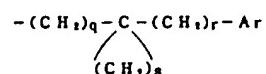
(h) R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はそれらが結合している炭素原子と一緒にになって3～7個の炭素原子を有する飽和炭素環式環を形成し、

R<sub>1</sub>は

(a) 水素、

(b) 1～20個の炭素原子を有し、飽和であるかまたは1～3の二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖、

(c) 下記の基



（ここでqは0～3であり、rは0～2であり；sは2～6であり、そしてArは

フェニル、

1-または2-ナフチル、

フェニルまたは1-もしくは2-ナフチル（これは下記の基：

1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、

1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、

ヒドロキシ、

ベンジルオキシ、

フッ素、

塩素、

臭素、

ニトロ、

トリフルオロメチル、

-NH-COCH<sub>3</sub>、

-CONH<sub>2</sub>、

-COOH、

-COOアルキル（ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有していて、直鎖状または分枝鎖状である）、

-CH<sub>2</sub>COOH、

-CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、

-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>（ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は独立して水

る）、

-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COO-アルキル（ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有していて、直鎖状または分枝鎖状である）、

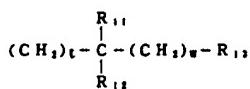
-SO<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>（ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は前述の定義を有する）、

-SO<sub>2</sub>OR<sub>1</sub>（ここでR<sub>1</sub>は前述の定義を有する）または

-NH-SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>（ここでR<sub>1</sub>は1～4個の炭素原子を有するアルキルであるかまたはフェニルである）

で置換されている）である）、

(d) 下記の基



（ここでt、w、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>は前述の定義を有する）、または

(e) 9-フルオレニル；塩素、フッ素もしくは臭素でモノ置換またはジ置換された9-

素であるか、またはアルキル基の末端炭素がOR<sub>1</sub>基（ここでR<sub>1</sub>は水素、1～6個の炭素原子を有するアルキル、2～5個の炭素原子を有するアルカノイルまたはベンゾイルである）で場合により置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキルであるか、またはR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、場合により酸素原子または-NR<sub>1</sub>（ここでR<sub>1</sub>は前述の定義を有する）によって中断された5-または6員環を形成する）、

-CH<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>（ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は前述の定義を有する）、

-CH<sub>2</sub>OR<sub>1</sub>（ここでR<sub>1</sub>は前述の定義を有する）、

-COO-アルキル（ここでアルキルは1～6個の炭素からなっていて直鎖状または分枝鎖状であり、その末端炭素は場合によりOR<sub>1</sub>基またはNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>基（ここでR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は前述の定義を有する）で置換されてい

フルオレニル；または1-、2-もしくは4-位が1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、-COOH、-COOアルキル（ここでアルキル基は直鎖状または分枝鎖状でありかつ1～6個の炭素原子を有する）または-CO NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>（ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は前述の定義を有する）でモノ置換された9-フルオレニル

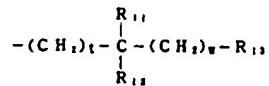
であり、

R<sub>1</sub>は

(a) 水素、

(b) 鮎和されているかまたは1～3個の二重結合を有する、1～20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖、

(c) 下記の基



(ここで t、w、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>は前述の定義を有する)、

(d) -SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub> (ここでR<sub>14</sub>はモルホリノ、フェニル、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルで置換されたフェニル、飽和されているかまたは1～3個の二重結合を有する、1～20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖である)、

S

(e) -C=NHR<sub>15</sub> (ここでR<sub>15</sub>は飽和されているかまたは1～3個の二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖；フェニル(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>- (ここでxは0～2であり、フェニル環は置換されていないかまたは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル、NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub> (ここでR<sub>16</sub>およびR<sub>17</sub>は前述の定義を有する)、-CH<sub>2</sub>NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub> (ここでR<sub>16</sub>およびR<sub>17</sub>は前述の定義を有する)、1～

(ここでR<sub>15</sub>はフェニルであるか、または1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、フッ素、塩素または臭素から選択される1個または2個の基で置換されたフェニルでありそしてR<sub>15</sub>は1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の低級アルキルである)である)、

O

(h) -CNHR<sub>18</sub> (ここでR<sub>18</sub>は前述の定義を有する)、

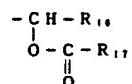
(i) またはR<sub>18</sub>は水素もしくは1～4個の炭素原子を有する飽和直鎖炭化水素鎖でありそしてR<sub>18</sub>はトリチルである、

(j) 9-フルオレニル；またはフッ素、塩素、臭素、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、-NHCOアルキルまたは-CO<sub>2</sub>アルキル (ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有していて、直鎖状または分枝鎖状である)から選択される置換基1～3個で置換されている9-フルオ

4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキコシ、ジフェニルメチル、二トロ、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-COOR<sub>19</sub> (ここでpは0、1または2でありそしてR<sub>19</sub>は水素であるかまたは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルである)から選択される置換基1個または2個で置換されている)である)、

(f) -COR<sub>20</sub> (ここでR<sub>20</sub>は前述の定義を有する)、

(g) -COR<sub>21</sub> (ここでR<sub>21</sub>はR<sub>15</sub>で定義した基から選択されるかまたは塩素、フッ素もしくは臭素から選択されるハロゲン原子1～7個で置換されている1～10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル；9-フルオレニルメチレン；ピロリジノ；または下記の基：



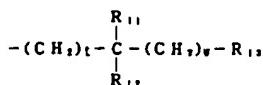
レニル、

(k) フェニル；または1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキコシ、アミノまたはニトロから選択される置換基1個または2個で置換されたフェニル、または

(l) -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-COOR<sub>20</sub> (ここでpおよびR<sub>20</sub>は前述の定義を有する)、

である]

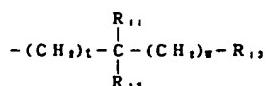
の化合物またはその類似的に許容しうる塩〔ただしR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>の各々は同時に水素ではなく；R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>の各々は同時に、飽和されているかまたは1～3個の二重結合を有する1～20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖ではなく；そしてR<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>の各々が基



を示す場合には  $\text{R}_{11}$  は  $\text{R}_{12}$  と同じ意味ではなく；そして  $\text{R}_{12}$  および  $\text{R}_{13}$  は同時に置換された 9-フルオレニルではない]。

- 2)  $\text{R}_4$  が水素である請求項1記載の化合物。
- 3)  $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$  および  $\text{R}_3$  のうちの 2 個が水素である請求項1記載の化合物。

- 4)  $\text{R}_4$  が下記の基



である請求項3記載の化合物。

- 5)  $\text{R}_{11}$  がフェニルであるか、または 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、フェノキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ニトロ、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、

アミド；

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-α-((フェニルメチル)アミノ)ベンゼンアセトアミド；

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((2,2-ジフェニルエチル)アミノ)プロパンアミド；

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((2,2-ジフェニルエチル)アミノ)アセトアミド；

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((フェニルメチル)アミノ)アセトアミド；

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-((ジフェニルメチル)アミノ)アセトアミド；

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((4-(ジメチルアミノ)フェニル)メチル)アミノ)アセトアミド；

N-(2,6-ジエチルフェニル)-2-((ジ

-COOH、-COOアルキル(ここでアルキルは 1 ~ 4 個の炭素原子を有して、直鎖状または分枝鎖状である)、-NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>(ここで R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は水素であるかまたは 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基である)または-CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>(ここで R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は前述の定義を有する)から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されたフェニルである請求項4記載の化合物。

- 6) 下記の化合物：

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((ジフェニルメチル)アミノ)アセトアミド；

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)アミノ)アセトアミド；

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((ジフェニルメチル)アミノ)アセトアミド；

2-((ジフェニルメチル)アミノ)-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセト

フェニルメチル)アミノ)-アセトアミド；

2-((ジフェニルメチル)アミノ)-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミド；

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-((ジフェニルメチル)アミノ)-アセトアミド；

2-((アセチル(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)アミノ)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アセトアミド；

N-(((2-((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)(2,2-ジフェニルエチル)アミノ)カルボニル)-グリシン、エチルエステル；

2-((アセチル((4-(ジメチルアミノ)フェニル)メチル)アミノ)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アセトアミド；

N-((2-((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-N-((フェニルメチル)アセトアミド；

N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((ジフェニルメチル)-(((2-メトキシフェニル)アミノ)カルボニル)-アミノ]アセトアミド;

N - (2,6-ジエチルフェニル)-2-(((2,6-ジメチルフェニル)アミノ)カルボニル]ジフェニルメチル)アミノ]アセトアミド;

N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-([(4-(ジメチルアミノ)フェニル)アミノ]チオキソメチル)(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]アセトアミド;

N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((ジフェニルメチル)-(((4-メトキシフェニル)アミノ)チオキソメチル)]-アミノ]アセトアミド;

N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-([(4-(ジメチルアミノ)フェニル)アミノ]チオキソメチル](ジフェニルメチル)アミノ]アセトアミド;

ル)フェニル]アミノ]-2-オキソエチル]-N-(ジフェニルメチル)-4-ニトロベンゾアミド;

N - (2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-N-(ジフェニルメチル)-2,5-ジメトキシベンゾアミド;

N - (2 - ((2,6-ジエチルフェニル)アミノ)-2-オキソエチル]-N-(ジフェニルメチル)ベンゾアミド;

4 - [(2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-((2,2-ジフェニルエチル)アミノ))-4-オキソ酢酸;

N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(ビス(フェニルメチル)アミノ)アセトアミド];

N - (2,6-ジエチルフェニル)-2-(((4-(ジメチルアミノ)-フェニル)アミノ)チオキソメチル](ジフェニルメチル)-アミ

N - (2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-N-(ジフェニルメチル)-2-メトキシベンゾアミド;

4 - [(2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル]ジフェニルメチル)アミノ]カルボニル]安息香酸メチルエステル;

N - (2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル)-N-(ジフェニルメチル)-2-(トリフルオロメチル)-ベンゾアミド;

N - (2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル)-N-(ジフェニルメチル)-2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフルオロブタンアミド;

N - (2,6-ジメチルフェニル)-2-[(N-(ジフェニルメチル)-N-(フェニルアミノ)カルボニル)アミノ]アセトアミド;

N - (2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-N-(ジフェニルメチル)アセトアミド;

(S)-N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-a-[(フェニルメチル)アミノ]ベンゼンプロパンアミド;

(S)-N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-4-(フェニルメトキシ)-a-[(フェニルメチル)アミノ]ベンゼンプロパンアミド;

(S)-N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(ジフェニルメチル)アミノ]プロパンアミド;

(S)-N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-a-[(ジフェニルメチル)アミノ]-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミド;

(±)-N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(4-メトキシフェニル)フェニルメチル]アミノアセトアミド;

(±)-N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(4-(ジメチルアミノ)

フェニル] フェニルメチル] アミノアセトアミド；

(R)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(1-フェニルエチル)アミノ]アセトアミド；

(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(1-フェニルエチル)アミノ]アセトアミド；

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(4-ヒドロキシフェニル)フェニルメチル]アミノアセトアミド；

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(1-(2-メトキシフェニル)エチル)アミノアセトアミド；

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(ビス(4-クロロフェニル)メチルアミノ]アセトアミド；

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(4-フルオロフェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド；

フェニルメチル]アミノ]アセトアミド；

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(4-ニトロフェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド；

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(ビス(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]アミノ]アセトアミド；

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(3,5-ジメトキシフェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド；

(±)-3-[(2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-アミノ]-2-オキソエチル]アミノ]フェニルメチル]安息香酸メチルエステル；

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)フェニルメチル]アミノ]-アセトアミド；

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(2-メトキシフェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド；

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(4-メチルフェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド；

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(ビス(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ]アセトアミド；

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(ビス(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ]アセトアミド；

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(3-メチルフェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド；

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(2-クロロフェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド；

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(2-メチルフェニル)アミノ]アセトアミド；

(±)-3-[(2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-アミノ]-2-オキソエチル]アミノ]フェニルメチル]安息香酸；

(±)-4-[(2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-アミノ]-2-オキソエチル]アミノ]フェニルメチル]安息香酸エチルエステル；

(±)-4-[(2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-アミノ]-2-オキソエチル]アミノ]フェニルメチル]安息香酸；

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(3,5-ジメトキシフェニル)(2-メチルフェニル)メチル]アミノ]-アセトアミド；

(±)-2-[(アセチル[(3,5-ジメトキシフェニル)(2-メチルフェニル)メチル]アミノ)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]アセトアミド；

N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] (±)-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]ベンゼンアセトアミド；または  
N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - (±)-[(2-フェニルエチル)アミノ]ベンゼンアセトアミド  
である請求項5記載の化合物。

7) R<sub>11</sub>が1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル、1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルコキシ、フェノキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ニトロ、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、-COOH、-COOアルキル(ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有し、直鎖状または分枝鎖状である)、-NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>(ここでR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>の各々は水素であるかまたは1～4個の炭素原子を有するアルキルである)または-CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>(ここでR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は前述の定義を有する)から選択される置換基1～3個で置換された1-または2-ナフチルである請

(±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - (ビス(2-ピリジニル)メチル)アミノアセトアミド；  
(±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [1 - (2-ピリジニル)エチル]アミノアセトアミド；  
である請求項9記載の化合物。

11) R<sub>11</sub>が基-COR<sub>12</sub>(ここでR<sub>12</sub>は1～10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル；フェニル(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-(ここでxは0および2であり、フェニル環は置換されていないかまたは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル、NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>(ここでR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は前述の定義を有する)、-CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>(ここでR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は前述の定義を有する)、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>Ph(ここでbは0または1でありそしてPhはフェニルである)、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、ジフェニルメチル、ニトロ、

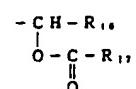
求項4記載の化合物。

8) (±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(1-ナフタレン)フェニルメチル]アミノアセトアミド；  
(S)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [1 - ((1-ナフタレン)エチル)アミノ]アセトアミド；または  
(R)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [1 - ((1-ナフタレン)エチル)アミノ]アセトアミド  
である請求項7記載の化合物。

9) R<sub>11</sub>が窒素、酸素または硫黄原子の1～3個を有する芳香族単環状複素環式基である請求項4記載の化合物。

10) (±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - (フェニル-(2-チエニル)メチル)アミノアセトアミド；  
(±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - (フェニル(2-ピリジニル)メチル)アミノアセトアミド；

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-COOR<sub>13</sub>(ここでpは0、1または2でありそしてR<sub>13</sub>は水素であるかまたは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルである)から選択される置換基1個または2個で置換されている；塩素、フッ素もしくは臭素から選択されるハロゲン原子1～7個で置換されている1～10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル；9-フルオレニルメチレン；ピロリジノ；または下記の基



(ここでR<sub>14</sub>はフェニルであるか、または1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、フッ素、塩素または臭素から選択される1個または2個の基で置換されたフェニルでありそしてR<sub>15</sub>は1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の低級アルキルである)である請求項3記載

の化合物。

## 12) 下記の化合物：

(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-α-[(3,3-ジメチル-1-オキソブチル)アミノ]-4-(フェニルメトキシ)-ベンゼンプロパンアミド；  
 (S)-α-[(3,3-ジメチル-1-オキソブチル)アミノ]-4-(フェニルメトキシ)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-ベンゼンプロパンアミド；  
 (S)-α-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ベンゼンプロパンアミド；  
 (S)-α-(アセチルアミノ)-N-(2,6-ジエチルフェニル)ベンゼンプロパンアミド；  
 (S)-α-(アセチルアミノ)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)-フェニル)ベンゼンプロパンアミド；  
 (S)-α-(アセチルアミノ)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-ベンゼンプロパンア

および

(S)-N-[2-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-1-メチル-2-オキソエチル]-α-フェニルベンゼンアセトアミド；

である請求項11記載の化合物。

13) R<sub>1</sub>が基-CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>、(ここでR<sub>1</sub>は飽和されているかまたは1～3個の二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖；フェニル(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>x</sub>-<sub>{</sub>ここでxは0～2であり、フェニル環は置換されていないかまたは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル、NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、(ここでR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は前述の定義を有する)、-CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、(ここでR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は前述の定義を有する)、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、ジフェニルメチル、ニトロ、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-COOR<sub>1</sub>、(ここでpは0、1または2でありそしそてR<sub>1</sub>は水素であるかまたは1

ミド；

(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-α-[(4-クロロ-1-オキソブチル)アミノ]ベンゼンプロパンアミド；  
 (±)-α-[(ベンゾイルアミノ)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)-フェニル)ベンゼンプロパンアミド；  
 (±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-α-[(1-オキソ-9-オクタデセニル)ベンゼンプロパンアミド；  
 (±)-シス-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-α-(1-オキソ-9-オクタデセニル)ベンゼンプロパンアミド；  
 2-[アセチル(ジフェニルメチル)アミノ]-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-アセトアミド；  
 N-[2-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]アミノ]-2-オキソエチル-N-(ジフェニルメチル)-ベンゾアミド；

～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルである)から選択される置換基1個または2個で置換されている]である]である請求項3記載の化合物。

## 14) 下記の化合物：

(S)-1,1-ジメチルエチル[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソ-1-[(4-フェニルメトキシ)フェニル]メチル]カルバメート；  
 (S)-1,1-ジメチルエチル[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-1-[(4-ヒドロキシフェニル)-メチル]-2-オキソエチル]カルバメート；  
 (S)-1,1-ジメチルエチル[2-オキソ-1-[(4-フェニルメトキシ)フェニル]メチル]-2-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ]エチル]カルバメート；  
 (S)-1,1-ジメチルエチル[2-オキソ-1-[(4-フェニルメトキシ)フェニル]メチル]-2-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ]エチル]カルバメート；  
 (S)-1,1-ジメチルエチル[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)-フェニル)アミ

ミノ] - 1 - (1H-インドル-3-イルメチル) - 2 - オキソ-エチル]カルバメート;  
 (S)- (1,1-ジメチルエチル) [1 - (1H-インドル-3-イルメチル) - 2 - オキソ-2-(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ]エチル]カルバメート;  
 (S)- (2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2 - オキソ-1-フェニルエチル]カルバミン酸、フェニルメチルエステル;  
 (S)- (1 - [(2,6-ビス(1-メチルエステル)フェニル)アミノ] - カルボニル) - 3 - (メチルチオ)プロビル]カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル;  
 (S)- (2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ] - 1-メチルエチル]カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル;  
 (S)- (2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2 - オキソ-1-リフルオロフェニル)アミノ]エチル]カルバメート;  
 リフルオロフェニル)アミノ]エチル]カルバメート;  
 (2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2 - オキソ-エチル] - (ジフェニルメチル]カルバミン酸メチルエステル;  
 1,1-ジメチルエチル - [2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2 - オキソエチル]カルバメート;  
 (±)-1,1-ジメチルエチル - (2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2 - オキソ-1-フェニルメチル)エチル]メチルカルバメート;  
 (S)-1,1-ジメチルエチル - (2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2 - オキソ-1-フェニルメチル)エチル]メチルカルバメート;  
 (S)- (1 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ] - カルボニル - 3 - フェニルプロビル]カルバミン酸、1,1-

- [(4-(フェニルメトキシ)フェニル]メチル]エチル]カルバミン酸、9H-フルオレン-9-イルメチルエステル;  
 (S)- (2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2 - オキソ-1-[(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル]エチル]カルバミン酸、9H-フルオレン-9-イルメチルエステル;  
 フェニルメチル(±)-2 - [(2,6-ジメチルフェニル)アミノ] - 2 - オキソ-1 - (フェニルメチル)エチル]カルバメート;  
 フェニルメチル-(±)-2 - (2,6-ジエチルフェニル)アミノ] - 2 - オキソ-1 - (フェニルメチル)エチル]カルバメート;  
 フェニルメチル(±)- (2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル) - フェニル)アミノ] - 2 - オキソ-1 - (フェニルメチル)エチル]カルバメート;  
 1,1-ジメチルエチル(S)-2 - オキソ-1 - (フェニルメチル) - 2 - [(2,4,6-ト-ジメチルエチルエステル;  
 (2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2 - オキソ-1 - [(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル]エチル]カルバミン酸、メチルエステル;  
 (S)- (2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ] - 1-メチル-2-オキソエチル)メチルカルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル;  
 (S)- (2 - オキソ-1 - [(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル] - 2 - [(2,4,6-トリメトキシフェニル)アミノ]エチル]カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル;および  
 (S)- (1 - (1H-インドル-3-イルメチル) - 2 - オキソ-2 - [(2,4,6-トリメトキシフェニル)アミノ]エチル]カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル;  
 である請求項13記載の化合物。

15) R<sub>1</sub>が-CONHR<sub>2</sub>〔ここでR<sub>2</sub>は飽和されている

か、または1～3個の二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖；フェニル $(CH_2)_x$ -[ここで $x$ は0～2であり、フェニル環は置換されていないかまたは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル、 $NR_1R_2$ （ここで $R_1$ および $R_2$ は前述の定義を有する）、 $-CH_2NR_1R_2$ （ここで $R_1$ および $R_2$ は前述の定義を有する）、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、ジフェニルメチル、ニトロ、 $-(CH_2)_p-COOR_3$ （ここで $p$ は0、1または2でありそして $R_3$ は水素であるかまたは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルである）から選択される置換基1個または2個で置換されている]である請求項3記載の化合物。

## 16) 下記の化合物：

$(S)-N-(2,6-\text{ビス}(1-\text{メチルエチル})\text{フェニル})-\alpha-[(\text{(1,1-\text{ジメチルエチル})}\text{アミノ})\text{カルボニル}]$

アミド；

$(S)-N-(2,6-\text{ビス}(1-\text{メチルエチル})\text{フェニル})-\alpha-[(\text{(フェニルメチル})\text{アミノ})\text{カルボニル}]$ アミノ]ベンゼンプロパンアミド；

$(S)-\alpha-[(\text{(ブチルアミノ})\text{カルボニル})\text{アミノ}]N-(2,4,6-\text{トリフルオロフェニル})$ ベンゼンプロパンアミド；

$N-[(2-\text{[(2,6-\text{ビス}(1-\text{メチルエチル})\text{フェニル})\text{アミノ}]-2-\text{オキソ-}\text{エチル})\text{(ジフェニルメチル})\text{アミノ})\text{カルボニル}]$ -グリシンエチルエステル；

$N-(2,6-\text{ビス}(1-\text{メチルエチル})\text{フェニル})-2-[(\text{(ジフェニルメチル})-\text{[(フェニルアミノ})\text{カルボニル})\text{アミノ})]$ アセトアミドおよび

$N-(2,6-\text{ビス}(1-\text{メチルエチル})\text{フェニル})-2-[(\text{(フェニルアミノ})-\text{カルボニル})\text{フェニルメチル})\text{アミノ}]$ アセトアミド

アミノ]カルボニル]アミノ]-4-フェニルメトキシ]ベンゼンプロパンアミド；

$(S)-\alpha-[(\text{(1,1-\text{ジメチルエチル})}\text{アミノ})\text{カルボニル}-N-(2,4,6-\text{トリフルオロフェニル})]$ ベンゼンプロパンアミド；

$N-(2,6-\text{ビス}(1-\text{メチルエチル})\text{フェニル})-\alpha-[(\text{(フェニルアミノ})\text{エチル})\text{アミノ})\text{カルボニル}]$ アミノ]ベンゼンプロパンアミド；

$N-(2,6-\text{ビス}(1-\text{メチルエチル})\text{フェニル})-\alpha-[(\text{(1,1-\text{ジメチルエチル})}\text{アミノ})\text{カルボニル}]$ アミノ]ベンゼンプロパンアミド；

$(S)-\alpha-[(\text{(フェニルアミノ})\text{カルボニル})\text{アミノ}]N-(2,4,6-\text{トリフルオロフェニル})$ ベンゼンプロパンアミド；

$(S)-\alpha-[(\text{(1,1-\text{ジメチルエチル})}\text{アミノ})\text{カルボニル}-N-(2,4,6-\text{トリフルオロフェニル})]$ ベンゼンプロパン

である請求項15記載の化合物。

17)  $R_1$ が飽和されているかまたは1～3個の二重結合を有する、直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖である請求項3記載の化合物。

18)  $(Z)-2-[(9-\text{オクタデセニル})\text{(フェニルメチル})\text{アミノ}]N-(2,4,6-\text{トリメトキシフェニル})$ アセトアミド；

$(Z)-2-[(9-\text{オクタデセニル})\text{[(2-\text{フェニルエチル})\text{アミノ}-\text{カルボニル}]}$ アミノ-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)-アセトアミド；

$(Z)-[(2,6-\text{ビス}(1-\text{メチルエチル})\text{フェニル})\text{アミノ}-\text{カルボニル}]$ -9- $\text{OCTADESENIYLAMINO}-N-(2,4,6-\text{トリアセトアミド})$ ；

$(Z)-2-[(4-\text{メチルフェニル})\text{スルホニル})\text{(9-\text{オクタデセニル})-アミノ}]$ -N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミド；

$(Z)-2-[(9-\text{オクタデセニル})\text{アミノ})$

- N - (2,4,6-トリメトキシフェニル) アセトアミド；および  
 (Z)-N - (2,6-ジメチルフェニル) - 2 -  
 - (9-オクタデセニルアミノ) アセトアミド

である請求項17記載の化合物。

19) R<sub>1</sub>が基-SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>（ここでR<sub>11</sub>はモルホリノ、フェニル、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルで置換されたフェニル、飽和されているかまたは1～3個の二重結合を有する、1～20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖である）である請求項3記載の化合物。

20) (±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル-α-[(4-モルフォリニルスルホニル)アミノ]ベンゼンプロパンアミド；  
 (S)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-α-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]ベンゼンプロパンアミド；および

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は薬理活性を有する化合物、該化合物を含有する医薬組成物および薬学的治療方法に関する。さらに詳しく云えば、本発明は酵素、アシル補酵素A：コレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT)を阻害するある種のアミノ酸アミド化合物、該化合物を含有する医薬組成物並びに高コレステロール血症およびアテローム性動脈硬化症の治療方法に関する。本発明はまた薬学的に活性な本発明化合物を製造するのに有用な新規中間体をも記載している。

最近、ヒトの病理学的状態でコレステロールの高められた血漿レベルの果す役割が大いに注目をあびている。血管系中におけるコレステロールの沈積は、多種の病理学的状態例えば冠状動脈性心臓病の原因として指摘されてきた。

最初この問題の研究は、全血清コレステロールレベルを低下させるのに有効な治療剤を見出そうとする方向に向けられた。今日ではコレステロールは、コレステリルエステルおよびトリ

(S)-α-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]-N - (2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド、である請求項19記載の化合物。

21) N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-プロモプロパンアミド、

N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-プロモアセトアミドおよびN - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-プロモフェニルアセトアミドから選択される化合物。

22) 請求項1記載の化合物の有効量および薬学的に許容しうる担体を含有するコレステロール調整用医薬組成物。

23) 請求項1記載の化合物の有効量を薬学的に許容しうる担体と一緒ににして患者に投与することからなる高コレステロール血症およびアテローム性動脈硬化症の治疗方法。

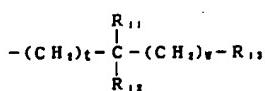
グリセリドからなるコア並びに主としてリン脂質および特異レセプターにより認識される多種の型のタンパク質からなる外部よりなる複合体粒子の形態で血中ににおいて輸送されることはある。例えば、コレステロールは低密度リポタンパク質コレステロール(LDLコレステロール)の形態で血管中の沈積部位に運ばれそして高密度のリポタンパク質コレステロール(HDLコレステロール)によって該沈積部位から離れる。

これらの発見に統いて、血清コレステロールを抑制する治療剤の探索はそれらの作用により選択的である化合物、すなわちHDLコレステロールの血清レベルを上昇させそして／またはLDLコレステロールのレベルを低下させるのに有効である剤を見出す方向に変わった。このような剤は血清コレステロールのレベルを調整するのに有効であるけれども、それらは胃腸壁を通しての身体中の食事によるコレステロールの初期吸収を抑制するのにはほとんどまたは全く



は置換されていないかまたは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、ヒドロキシ、塩素、フッ素、臭素、トリフルオロメチルまたはアミノから選択される置換基1個または2個で置換されている)。

(g) 下記の基



[ここでtは0～4であり；wは0～4であるが、ただし $t$ および $w$ の合計は5より大きくはなく； $R_{11}$ および $R_{13}$ は独立して水素または1～6個の炭素原子を有するアルキルから選択されるか、または $R_{11}$ が水素である場合には $R_{11}$ は $R_{13}$ で定義する基から選択されることができ；そして $R_{13}$ は1～3個の窒素、酸素または硫黄原子を有する芳香族单環状複素環式基、フェニル、1-または2-ナフチル、または1～6個の炭素原子を有する直鎖状ま

たは分枝鎖状のアルキル、1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、フェノキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ニトロ、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、-COOH、COOアルキル(ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有していて、直鎖状または分枝鎖状である)、-NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>(ここでR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は前述の定義を有する)または-CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>(ここでR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は前述の定義を有する)から選択される置換基1～3個で置換されたフェニル、1-または2-ナフチルである]、

であるか、または

(h) R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はそれらが結合している炭素原子と一緒にになって3～7個の炭素原子を有する飽和炭素環式環を形成し、

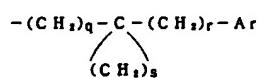
R<sub>3</sub>は

(a) 水素、

(b) 1～20個の炭素原子を有し、飽和であるかまたは1～3の二重結合を有する直鎖状また

は分枝鎖状の炭化水素鎖、

(c) 下記の基



[ここでqは0～3であり、rは0～2であり、sは2～6であり、そしてArは

フェニル、

1-または2-ナフチル、

フェニルまたは1-もしくは2-ナフチル

(これは下記の基：

1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、

1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、

ヒドロキシ、

ベンジルオキシ、

フッ素、

塩素、

臭素、

ニトロ、

トリフルオロメチル、

-NH-COCH<sub>3</sub>、

-CONH<sub>2</sub>、

-COOH、

-COOアルキル(ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有していて、直鎖状または分枝鎖状である)、

-CH<sub>2</sub>COOH、

-CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、

-NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>(ここでR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は独立して水素であるか、またはアルキル基の末端炭素がOR<sub>3</sub>基(ここでR<sub>3</sub>は水素、1～6個の炭素原子を有するアルキル、2～5個の炭素原子を有するアルカノイルまたはベンゾイルである)で場合により置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキルであるか、またはR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、場合により酸素原子または-NR<sub>2</sub>

(ここで  $R_1$  は前述の定義を有する)によって中断された 5 - または 6 - 員環を形成する);

$-CH_2NR_1R_2$  (ここで  $R_1$  および  $R_2$  は前述の定義を有する),

$-CH_2OR_1$  (ここで  $R_1$  は前述の定義を有する),

$-COO-$  アルキル (ここでアルキルは 1 ~ 6 個の炭素からなっていて直鎖状または分枝鎖状であり、その末端炭素は場合により  $OR_1$  基または  $NR_1R_2$  基 (ここで  $R_1$  、  $R_2$  および  $R_3$  は前述の定義を有する) で置換されている),

$-NH-(CH_2)-COO-$  アルキル (ここでアルキルは 1 ~ 4 個の炭素原子を有していて、直鎖状または分枝鎖状である),

$-SO_2NR_1R_2$  (ここで  $R_1$  および  $R_2$  は前述の定義を有する),

$-SO_2OR_1$  (ここで  $R_1$  は前述の定義を有する) または

$-NH-SO_2R_1$  (ここで  $R_1$  は 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルであるかまたはフェニル

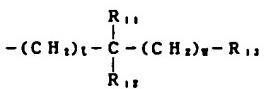
であり、

$R_1$  は

(a) 水素、

(b) 饱和されているかまたは 1 ~ 3 個の二重結合を有する、1 ~ 20 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖、

(c) 下記の基



(ここで  $t$  、  $w$  、  $R_{11}$  、  $R_{12}$  および  $R_{13}$  は前述の定義を有する),

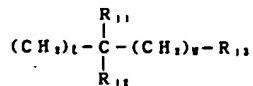
(d)  $-SO_2R_{11}$  (ここで  $R_{11}$  はモルホリノ、フェニル、1 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルで置換されたフェニル、飽和されているかまたは 1 ~ 3 個の二重結合を有する、1 ~ 20 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖である),

(e)  $-C(=S)NHR_{11}$  (ここで  $R_{11}$  は飽和されているかま

である)

で置換されている)である],

(d) 下記の基



(ここで  $t$  、  $w$  、  $R_{11}$  、  $R_{12}$  および  $R_{13}$  は前述の定義を有する)、または

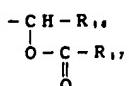
(e) 9 - フルオレニル; 塩素、フッ素もしくは臭素でモノ置換またはジ置換された 9 - フルオレニル; または 1 - 、 2 - もしくは 4 - 位が 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、 $-COOH$  、 $-COO$  アルキル (ここでアルキル基は直鎖状または分枝鎖状でありかつ 1 ~ 6 個の炭素原子を有する) または  $-CONR_1R_2$  (ここで  $R_1$  および  $R_2$  は前述の定義を有する) でモノ置換された 9 - フルオレニル

または 1 ~ 3 個の二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖; フェニル  $(CH_2)_x-$  (ここで  $x$  は 0 ~ 2 であり、フェニル環は置換されていないかまたは 1 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル、 $NR_1R_2$  (ここで  $R_1$  および  $R_2$  は前述の定義を有する) 、  $-CH_2NR_1R_2$  (ここで  $R_1$  および  $R_2$  は前述の定義を有する) 、 1 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキコシ、ジフェニルメチル、ニトロ、 $-(CH_2)_p-COO$   $R_1$  (ここで  $p$  は 0 、 1 または 2 でありそして  $R_1$  は水素であるかまたは 1 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルである) から選択される置換基 1 個または 2 個で置換されている)である),

(f)  $-CO_2R_{11}$  (ここで  $R_{11}$  は前述の定義を有する),

(g)  $-COR_{11}$  (ここで  $R_{11}$  は  $R_{11}$  で定義した基から選択されるかまたは塩素、フッ素もしくは臭

素から選択されるハロゲン原子1～7個で置換されている1～10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル；9-フルオレニルメチレン；ピロリジノ；または下記の基：

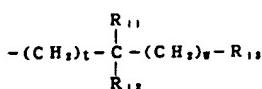


(ここで $\text{R}_{14}$ はフェニルであるか、または1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、フッ素、塩素または臭素から選択される1個または2個の基で置換されたフェニルでありそして $\text{R}_{17}$ は1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の低級アルキルである)である。

(b)  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{CNHR}_{18} \end{array}$  (ここで $\text{R}_{18}$ は前述の定義を有する)、

(i) または $\text{R}_2$ は水素もしくは1～4個の炭素原子を有する飽和直鎖炭化水素鎖でありそして

はなく； $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ および $\text{R}_4$ の各々は同時に、飽和されているかまたは1～3個の二重結合を有する1～20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖ではなく；そして $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ および $\text{R}_4$ の各々が基



を示す場合には $\text{R}_{11}$ は $\text{R}_{12}$ と同じ意味ではなく；そして $\text{R}_{11}$ および $\text{R}_{12}$ は同時に置換された9-フルオレニルではない)。

本発明はまた式Iの化合物を含有する医薬組成物並びに式Iの化合物を用いる高コレステロール血症およびアテローム性動脈硬化症の治療法を提供する。 $\text{R}_1$ および $\text{R}_2$ が両方とも水素である式Iの化合物は薬学的に有用な本発明化合物の製造における中間体として有用である。その他の式Iの化合物の全てはACAT阻害剤である。

式Iによって表される本発明化合物は高コレステロール血症およびアテローム性動脈硬化症

$\text{R}_1$ はトリチルである、

(j) 9-フルオレニル；またはフッ素、塩素、臭素、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、 $-\text{NHCO}$ アルキルまたは $-\text{CO}_2$ アルキル(ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有していて、直鎖状または分枝鎖状である)から選択される置換基1～3個で置換されている9-フルオレニル、

(k) フェニル；または1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキコシ、アミノまたはニトロから選択される置換基1個または2個で置換されたフェニル、または

(l)  $-(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}_{19}$ (ここで $p$ および $\text{R}_{19}$ は前述の定義を有する)

である】

の化合物またはその薬学的に許容しうる塩〔ただし $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ および $\text{R}_4$ の各々は同時に水素で

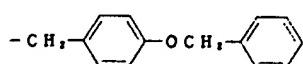
の治療に有用なACAT阻害剤である新規なN,N'-ジ置換アミノ酸アミド化合物群を提供する。さらに、N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-プロモプロパンアミド、N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-プロモ-2-フェニルアセトアミド、およびN-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-プロモアセトアミドは式Iの化合物を製造するための中間体として有用である以外に、ACAT阻害剤として有用でありそして本発明の一一部分である。

1～20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状飽和アルキル基の具体例としてはメチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル、n-ベンチル、イソベンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ウンデシル、n-ドデシル、n-ヘキサデシル、2,2-ジメチルドデシル、2-エチルテトラデシルおよびn-オクタデシル基がある。

1～20個の炭素原子および1～3個の二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル基の具体例としてはエテニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ベンテニル、2-オクテニル、5-ノネニル、4-ウンデセニル、5-ヘプタデセニル、3-オクタデセニル、9-オクタデセニル、2,2-ジメチル-11-エイコセニル、9,12-オクタデカジエニルおよびヘキサデセニルがある。

1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルコキシ基の例としてはメトキシ、エトキシ、n-ブロボキシ、t-ブトキシおよびベンチルオキシがある。

基p-フェニルメトキシベンジルは下記の構造を有する。



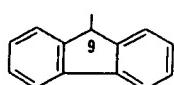
(0)---

基 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ はスルフィド誘導体並びに示す場合の第三アミンである。R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が表すことのできる低級アルキル基の具体例はメチル、エチルおよびn-ブロピルである。

本明細書中に使用の1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基の具体例はメチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、tert-ブチル、n-ベンチルおよびn-ヘキシルである。

置換基R<sub>1</sub>が置換フェニル基である場合、そのフェニル環は2位または6位かのいずれかの位置で置換されうる。

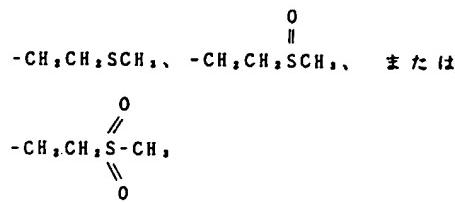
本明細書中に使用される基9-フルオレニルは9-位を介して結合されている下記の構造



の置換基を意味する。

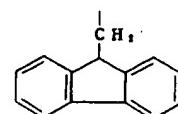
本明細書中に使用される基9-フルオレニルメチレンは下記の構造

ルホンおよびスルホキシドを表し、さらに説明すれば下記のようであることができる。



基Rは基フェニル-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-（ここでnは0、1または2であり、そしてフェニル部分は置換されていないかまたは置換されている）を表すことができる。換言すれば、Rはフェニル、ベンジルまたはフェニルエチル（ここでフェニル環またはフェニル部分は2～6位のいずれかの位置で置換されているかまたは置換されていない）を表すことができる。

本明細書中に定義された-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>置換基は、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>の各々が水素であるアミノであるかまたはR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>の一方が水素を示しそして他方が低級アルキルを示す場合の第二アミンであるかまたはR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>の各々が低級アルキル基を



の置換基を意味する。

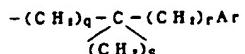
置換基R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はその中に1～3個の酸素、硫黄または窒素を有する芳香族单環状複素環式基を示すことができる。このような複素環式基の例は下記のとおりである。

2-または3-チエニル；2-または3-アラニル；2-、または3-、または4-ビリジルまたは-ビリジル-N-オキシド；2、4、または5-ビリミジニル；3-または4-ビリダジニル；2-ピラジニル；2-または3-ピロリル；3-、4-、または5-ピラゾリル、3-、4-、または5-イソキサゾリル；3-、4-、または5-オキサゾリル；3-、4-、または5-イソチアゾリル、5-テトラゾリル；3-または5-(1,2,4-)トリアゾリル；4-または5-(1,2,3-)トリアゾリル；2-、

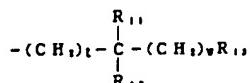
4-、または5-イミダゾリル。

本発明の好ましい化合物はRがフェニルまたは置換フェニルである化合物であるが、2,6-位で置換されたフェニルがより好ましい。

本発明のその他の好ましい化合物はR<sub>3</sub>が基



または基



(上記においてq、r、s、Ar、t、w、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>は式Iに定義した意味を有する)を示す化合物である。

また式Iの化合物の薬学的に許容しうる塩も本発明の一部分として包含される。

酸付加塩はこれら化合物の遊離塩基形態から、それを適当な無毒性の薬学的に許容しうる酸1当量と反応させ次に該反応に用いた溶媒を蒸発

本発明化合物の酸付加塩を形成するのに適当な酸は必ずしも以下に限定されるものではないが、酢酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、酒石酸、臭化水素酸、塩酸、クエン酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、乳酸、リンゴ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、バモイック酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸および酒石酸をあげることができる。無毒性の薬学的に許容しうる塩の形成に適当な酸の種類は製薬処方技術の実施者によく知られている(例えばStephen N. Berge, et al., *J. Pharm. Sciences*, 66:1~19(1977)参照)。

本発明化合物はまた、該化合物中の1個またはそれ以上の不整中心の存在のために種々の立体異性体でも存在しうる。本発明は該化合物の全ての立体異性体並びにその混合物例えばラセミ混合物を意図している。所望により、例えばキラルクロマトグラフィーカラム中での立体異性体の分離のような本技術分野で知られた手法によって個々の立体異性体を得ることができ

させ、ついで所望によりその塩を再結晶することにより生成されうる。遊離塩基はその酸付加塩を適当な塩基例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等とともに該塩の水溶液と反応させることによって該塩から回収されうる。

る。

さらに、本発明化合物は非溶媒和物形態並びに例えば水、エタノール等のような薬学的に許容しうる溶媒との溶媒和物形態で存在しうる。一般に、溶媒和物形態は本発明の目的上では非溶媒和物形態と等価であるとみなされる。

後記第1表に示されるデータから分かるように、本発明化合物は酵素アシル-CoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT)の強力な阻害剤であり、従って胃腸細胞壁を横断するコレステロールのエステル化および輸送を阻止するのに有効である。すなわち、本発明化合物は高コレステロール血症またはアテローム性動脈硬化症治療用の製剤において有用である。

代表的な本発明化合物がACATを阻害する能力は、Field, F.J. and Solone, R.G., *Biochemistry et Biophysica* 712: 557~570(1982)により十分に記載されているインビトロ試験を用いて測定された。該試験はウサギの胃腸ミクロソ

ームを含有する組織標本において、放射線標識オレイン酸から生成される放射線標識コレステロールオレアートの量を測定することによってオレイン酸によるコレステロールのアシル化を阻止し得る供試化合物の能力を評価する。

第1表にはIC<sub>50</sub>値：すなわち酵素の50%発現を阻害するのに必要とされる供試化合物の濃度として表示されているデータが示されている。

第1表

実施例の 化 合 物	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )
4	0.055
10	0.10
21	1.05
41	0.35
52	0.96

APCCと称する1種のインビポスクリーンにおいて、雄のスプラーク-ダウレイ (Sprague-Dawley) ラット (200~225g) を任意にいくつかの処置群に分け、それらにビヒクル (CNC/トウイーン) またはビヒクルに懸濁した各化合物の

脈硬化症の治療剤として使用する場合、式Iの化合物は1日当たり250~3000mgの投与量で患者に投与される。これは体重約70kgの標準の成人では1日当たり体重1kgにつき5~40mgの投与量に相当する。しかしながら、用いる具体的な投与量は患者の必要性、治療されている状態の重度および用いられる化合物の活性によって変更し得る。個々の状態に最適な投与量の決定は当業者ならば容易である。

本発明化合物から医薬組成物を調製する場合、薬学的に許容しうる不活性担体は固体物または液体のいずれかであることができる。固体製剤の例としては粉剤、錠剤、分散性顆粒、カプセルおよびカシェーがある。

固体担体は希釈剤、香味剤、溶解剤、潤滑剤、懸濁剤、結合剤または錠剤膨化剤としても作用しうる1種以上の物質であることができるし、それはまたカプセル化物質であることもできる。

粉剤の場合、担体は微粉化活性成分との混合

懸濁液のいずれかを4PMに投与した。次に通常の食事用食餌を指示により1%または0.5%のいずれか一方のコリン酸とともにPCC食餌 (RR 740-02122) で置き換えた。各ラットに夜の間中任意に該食餌を食べさせそしてそれらラットを8AMに犠牲にして、標準手法 (RR 740-02122) を用いてコレステロール分析のために血液試料を得た。前記ビヒクルに対する平均コレステロール値間の統計的差異を、分散分析次にフィッシャー最下位テストを用いて決定した。代表的な本発明化合物についてのこの試験結果は下記の第2表に示すとおりである。

第2表

実施例の 化 合 物	変 化 % (mg/dl)
4	- 45
10	- 30
11	- 3
14	- 24

高コレステロール血症またはアテローム性動

物で存在する微粉化活性固形物である。錠剤の場合、活性化合物は必要な結合性質を有する担体と適当な割合で混合されそして所望の形および大きさに成形される。

粉剤および錠剤は約5~約70重量%の活性成分を含有するのが好ましい。適当な担体は炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラクトース、砂糖、ベクチン、デキストリン、デンブン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融解ワックス、ココアバター等である。

「製剤」の用語は担体としてのカプセル化物質を使用した活性化合物の製剤を包含することを意図するものであり、それは活性成分（他の担体を含有するか、または含有しない）が担体により包囲されそしてそれ故にその担体と結合しているカプセルを提供する。同様に、カシェーも包含される。

錠剤、粉剤、カシェーおよびカプセルは経口用に適した固体剤形として使用され得る。

液体製剤の例としては経口用に適した溶液、懸濁液および乳液がある。経口用の水溶液は水中に活性化合物を溶解し次いで所望に応じて、適当な香料、着色剤、安定剤応じ濃化剤を加えることにより調製できる。経口用水性懸濁液は粘ちよう性物質例えば天然ゴムもしくは合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび製薬処方技術で知られたその他の懸濁剤とともに微粉化活性成分を水中に分散させることにより調製され得る。

製剤は単位剤形であるのが好ましい。このような形態において、製剤は適当量の活性成分を含有する単位投与量に分けられる。単位剤形は包装された製剤であることができ、そのパッケージは個別の量の製剤を含有しており、例えばバイアルまたはアンプル中にパックされた錠剤、カプセルおよび粉剤である。また、単位剤形はカプセル、カシェーまたは錠剤それ自体であることもできるし、あるいは包装された形態での

知られた手法によってアルキル化またはアシル化して(6)で示される式Iのその他の化合物が得られる。反応時間は用いるアシル化またはアルキル化試薬によるが、数分から数日間で変更することができる。これらの反応はいずれもの非プロトン非極性溶媒中で実施されうる。アルキル化反応はまた加熱下でDMF中において実施することもできる。

また本発明化合物はチャートIのスキーム2に概略した手法によって製造することもできる。そこでは適当なアミノ酸(7)を(*t*-ブチルO<sub>2</sub>C)<sub>2</sub>Oまたはベンジルクロロホルムで処理することによって*t*-ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルで保護する。該反応を例えばトリエチルアミン、THFおよび炭酸水素ナトリウム、ジオキサンおよび水中において約0℃～室温で1～24時間実施して保護されたアミン(8)を得ることができる。次にこの保護されたアミン(8)を溶媒例えばTHF、ジクロロメタン、酢酸エチルまたはジエチルエーテル中

これらのいずれかの適當数であることもできる。

本発明化合物は種々の手法で製造することができ、その全ては本技術分野でよく知られている。

下記のチャートI、スキーム1に関して、該化合物はα-ハロアシルハライド(1)とアミン(2)とをアセトニトリルまたは非極性非プロトン性溶媒例えばTHF、酢酸エチル、ジエチルエーテル、ジクロロメタンもしくはジオキサン中において約-78℃から室温までの温度で約5分～約2時間反応させることによって製造することができる。得られたアミド(3)にアミン(4)を加え、次に反応を用いるアミン(4)によるが約0℃～100℃で約1時間～3日間進行させる。またアミド(3)から溶媒を除去し、そのアミド(3)とアミン(4)とをDMF中で合一しついで反応混合物を加熱煮沸してもよい。上記それぞれの操作によってR<sub>1</sub>が水素である式Iの化合物(5)が得られる。(5)の化合物を本技術分野でよく

において約-40℃～0℃で1～3時間、式ハロ-COOR<sub>2</sub>(ここでR<sub>2</sub>は例えばイソブチルである)のハロホルムで処理し、ついで式RNH<sub>2</sub>のアミンを加え、反応を約1～72時間進行させてアミド(9)を得る。アミド(9)を例えば鉛酸もしくはトリフルオロ酢酸の使用によりまたは水素化分解によりまたは酢酸中でのHBrにより脱保護すると遊離アミン(10)が得られる。このアミドはまたHClガスおよびメチレンクロライドを用いて0℃で脱保護することもできる。アミンは前記で一般的に記載されたようにしてアルキル化およびアシル化されて式Iの化合物になる。アルキル化はまた還元アミノ化によっても達成されうる。

チャートIにおいて記号R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は式Iに定義した意味を有し、ハロは塩素または臭素でありそしてBは*t*-ブチルまたはベンジルである。

式(5)としてスキーム1に示した化合物はまた、スキーム2に記載のアミン(10)および適當

なカルバミル化合物 ( $X-C(Y)-O$ ; ここで  $X-CH_2-Y$  は  $R_1$  である) の混合物を不活性溶媒例えばトルエン中で加熱し、触媒例えば塩化水素の存在下で加熱還流しついで生成水をディーンスタークトラップで除去することによっても製造することができる。

チャート I のスキーム 1において、アミン  $H_2NR_2$  の  $R_2$  が立体障害をうけておりそして/または式(3)の化合物中の  $R_2$  および  $R_3$  が水素以外である場合には、ハロを  $R_2NH_2$  で置換するのに例えば高温および長い反応時間のような強制条件が必要とされうる。

$R_2$  が  $-CH_2CH_2S(O)_{2-}-CH_3$  を示し、そして  $R_2$  がスルホンまたはスルホキシド誘導体である本発明化合物は、対応するスルフィド化合物を不活性溶媒例えばジクロロメタン中において 1 ~ 36 時間化学量論的量の酸化剤例えばメタークロロ過安息香酸で処理することによって製造される。

D.A. Walsh, *Synthesis*, 1980, 677によるベンゾフェノン類について概略されたようにして製造することができる。また、別法を用いて必要とされる複素環式アミンを合成することができる(例えば、Neyers and Sircar, "Addition to the Cyano Group to form Heterocycles," in the Chemistry of the Cyano Group, Ed. Z. Rappoport, J. Wiley and Sons, New York, p. 341(1970)に概説された手法によって適当に保護されたフェニルグリシノニトリルから)。

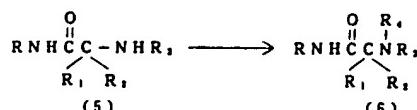
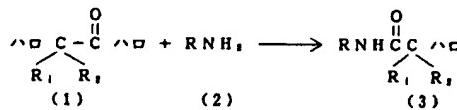
スキーム 2において、 $R_1$  が水素であるアミノ酸(7)は、マロン酸誘導体 [ $AcNHCH(CO_2C_2H_5)_2$ ] を適当な塩基例えばナトリウムエトキシドの存在下においてアルキルハライド ( $R_2\text{Hal}$ ) と反応させることによって合成することができる。酸(6 N HCl) または塩基 (5 N NaOH) 触媒での加水分解を用いてアミノ酸(7)を得ることができる。

化合物(2)および(4)が表すことのできるベンズヒドリルアミンは商業的に入手しうるかまたは本技術分野でよく知られた手法例えば対応するベンゾフェノンオキシムの還元により、または酸媒体中での適当なベンズヒドロールのベンジルカルバメートによる縮合およびそれに続くアルカリ加水分解により製造されうる。ベンゾフェノン類の製造は本技術分野でよく知られている(例えば D.A. Walsh, *Synthesis*, 1980, 677 参照)。

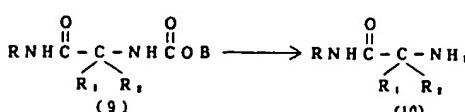
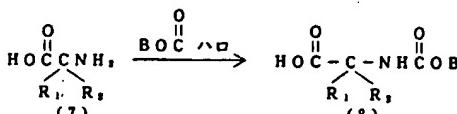
該ベンズヒドリルアミン類の複素環式類似体の合成に必要とされる複素環式フェノン類は、

## チャート I

## スキーム 1 :

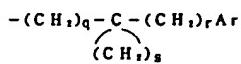


## スキーム 2 :



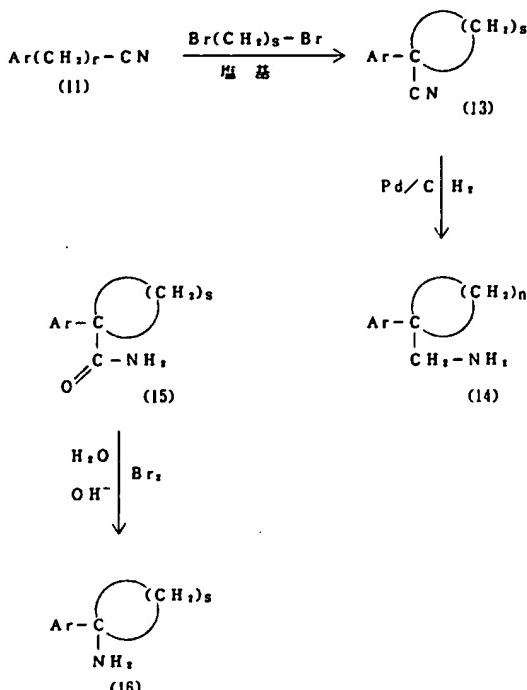
→ 式 I

チャート I のスキーム 1において、R<sub>1</sub>が基



を示すアミン(4)は下記チャート II に記載のようにして製造される。これらアミン類は J. Org. Chem., 36(9), 1308(1971)に記載の一般的手法によって製造される。チャート II について、フェニルアセトニトリルまたは適当に置換されたフェニルアセトニトリル(11)を塩基の存在下においてα-ωジブロモアルカンと反応させるとシクロアルキルニトリル(13)が製造される。このシクロアルキルニトリルを貴金属触媒上で水素を用いて接触還元するとアリール(アミノメチル)シクロアルカン(14)が得られる。またシクロアルキルニトリルを酸加水分解すると対応するアミド(15)になり、これはホフマン分解によってアミン(16)に変換される。

チャート II



以下に本発明を実施例により説明する。

#### 実施例 1

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-ブロモプロパンアミドEt<sub>3</sub>N(1.1g, 10ミリモル)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25mL)中に溶解した2,6-ジイソブロビルアニリン(1.77g, 10ミリモル)のよく搅拌した氷冷溶液に、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)中における(±)2-ブロモプロピオニルブロマイド(2.16g, 10ミリモル)の溶液を加えた。30分後に水浴を除去し、反応混合物を室温で16時間搅拌しついで還流下で2時間加熱した。それをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25mL)で希釈し、その溶液を水洗し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥しついで蒸発して歟質固体物3.5gを得た。それをヘキサンで摩碎し、次に沪過して白色固体物2.2g(70%)を得た。<sup>1</sup>H NMRは標記化合物に一致した。

上記実験で2-ブロモプロピオニルブロマイドの代わりにクロロアセチルクロライドを置き換えることによって、(±)-N-[2,6-ビス

(1-メチルエチル)フェニル]-2-クロロアセトアニリド誘導体2.3g(90%)が得られた。同様に、上記実験で2-ブロモプロピオニルブロマイドの代わりに(±)2-ブロモヘキサノイルブロマイドを置き換えることによって、(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-ブロモヘキサンアミド誘導体2.8g(79%)が得られた。

#### 実施例 2

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(1-フェニルシクロペンチルメチル)アミノ]プロパンアミド  
(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-ブロモプロパンアミド1.1g(3.5ミリモル)、1-フェニルシクロペンチルアミン0.62g(3.5ミリモル)およびCH<sub>2</sub>CN(20mL)中のEt<sub>3</sub>N 0.4g(4.0ミリモル)の混合物を還流下で18時間加熱した。その溶液を蒸発し、残留物をEt<sub>3</sub>OAc中に溶解した。その溶液を水洗し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥しついで蒸留して固体物を得、

それをクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (10%)) により精製して所望の物質 0.3g (21%) を得た。

元素分析値 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として)

	C %	H %	N %
計算値:	79.10	9.34	6.83
実測値:	79.00	9.44	6.63

同様にして、上記操作で ( $\pm$ ) - N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - プロモヘキサンアミドを使用することにより ( $\pm$ ) - N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(1-フェニルシクロヘキサ-2-エン-1-アミノ)ヘキサンアミドが 52% 収率で得られた。

元素分析値 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ として)

	C %	H %	N %
計算値:	80.35	9.83	6.25
実測値:	80.13	9.85	6.02

#### 実施例 3

( $\pm$ ) - N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(ジフェニルメチル)アミノ]アセトアミド

元素分析値 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} \cdot 0.45\text{CHCl}_3$ として)

	C %	H %	N %
計算値:	57.96	6.77	7.97
実測値:	58.01	6.75	7.91

質量スペクトルは 473 で分子イオンピークを示す。

$$[\alpha]_D^{25} = -41.23 \quad (c = 0.65\% \text{ CHCl}_3)$$

#### 実施例 4

N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(ジフェニルメチル)アミノ]アセトアミド

$\text{EtOAc}$  200mL 中に溶解した 2,6-ジイソプロピルアミン 8.85g およびトリエチルアミン 7.0mL の溶液にブロモアセチルプロマイド (4.5mL) を  $0^{\circ}\text{C}$  で滴加した。  $0^{\circ}\text{C}$  で 10 分攪拌した後にアミノジフェニルメタン 9.15g およびトリエチルアミン 10mL を加え、得られた混合物を冷却浴から除去し、蒸気浴上で 30 分間加熱した。反応混合物を室温で一夜放置した。混合物を沪過し、さらに 30 分蒸気浴上で加熱し、再び沪過しつい

エニル] -  $\alpha$  - [(4-モルホリニルスルホニル)アミノ]ベンゼンプロパンアミド

N - モルホリノスルホニルフェニルアラニン 2.0g (6.36ミリモル) を氷冷した  $\text{SOCl}_2$  (4mL) に加え、その反応混合物を徐々に室温に加温し、室温で一夜攪拌した。溶媒を回転蒸発器の下で蒸発した。トルエン (10mL) を加え、その溶液を蒸発した。この操作を 2 回繰り返していずれもの過剰な  $\text{HCl}$  (气体) を除去した。これを  $\text{THF}$  (20mL) 中に溶解しついでそれを、 $\text{THF}$  (20mL) 中に溶解した 2,6-ジイソプロピルアミン (1.0g, 5.72ミリモル) および  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.3mL, 12.7ミリモル) の溶液に徐々に加えた。この溶液を室温で一夜攪拌して反応を完了させた。 $\text{THF}$  を蒸発し、残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中に溶解し、その溶液を順次 1N  $\text{HCl}$ 、飽和  $\text{NaHCO}_3$  およびブラインで洗浄した。溶液を無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、蒸留しついでクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ , 0 ~ 2%  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ ) 処理して所望の生成物 3g (85%) を得た。

で濃縮して茶色の油状物／固体を得た。この油状物／固体をヘキサン／ $\text{EtOAc}$ 、1/1 の溶液で摩碎し、ついで不溶性物質を沪過により集めた。次に得られた固体を溶離剤として  $\text{EtOAc}$  を使用して  $\text{SiO}_2$  (70 ~ 230 メッシュ) で沪過した。適切な各フラクションを濃縮して生成物 5.65g を白色固体として得た。母液を濃縮し、シリカゲルで沪過してさらに生成物 4.45g を得た。全収量 10.1g (50.5%)。 $\text{NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20 (12H, d),  $\delta$  3.04 (2H, m),  $\delta$  3.50 (2H, s),  $\delta$  4.96 (1H, s),  $\delta$  7.08 ~ 7.43 (13H, m),  $\delta$  8.61 (1H, s)。 $\text{IR}$  ( $\text{KBr}$ ) 3236, 2965, 1656, 1540, 1493, 1453, 1385, 766, 701  $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 5

N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)アミノ]アセトアミド

実施例 1 の操作に従い、ベンズヒドリルアミンの代わりに 1,1-ジメチル-2-フェニルエチルアミンを置き換えることにより標記化合物

が製造された。9.93g(54.2%)。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18(1H,s,d), δ 2.74(2H,s), δ 3.01(2H,m), δ 3.48(2H,s), δ 7.15-7.34(8H,m), δ 8.91(1H,bs)。IR(KBr) 3277, 2961, 2930, 2919, 1659, 1497, 1458, 744, 724 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 6

N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(1-フェニルシクロベンチル)メチル]アミノ)アセトアミド

実施例1の操作に従い、ベンズヒドリルアミンの代わりにフェニルシクロベンチルメチルアミンを置き換えることにより標記化合物が製造された。2.28g(58.2%)。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18(12H,d), δ 1.71(4H,m), δ 1.98(4H,m), δ 2.84(2H,s), δ 2.91(2H,m), δ 3.30(2H,s), δ 7.14-7.35(8H,m), δ 8.47(1H,bs)。IR(フィルム) 3294, 2960, 1683, 1505, 1496, 796, 749, 701 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 7

(Z)-2-(9-オクタデセニルアミノ)-N-(3H,t), δ 1.24-1.73(24H,m), δ 1.98(4H,m), δ 2.23(6H,s), δ 2.72(2H,t), δ 3.43(2H,s), δ 5.34(2H,m), δ 7.06(3H,s), δ 8.82(1H,bs)。IR(フィルム) 2925, 2855, 1665, 1504, 1468, 1377, 768, 7.24 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 9

N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(ジフェニルメチル)アミノ]アセトアミド

実施例1の操作に従い、ベンズヒドリルアミンの代わりに2-フェニルエチルアミンを置き換えることにより標記化合物が製造された。14.8g(88%)。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19(12H,d), δ 1.68(1H,bs), δ 2.87(2H,t), δ 3.01(4H,m), δ 3.45(2H,s), δ 7.10-7.34(8H,m), δ 8.66(1H,bs)。IR(KBr) 3224, 2965, 1653, 1529, 1453, 700 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 10

N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(フェニルアミノ)チオキソメチル]

(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミド  
実施例1の操作に従い、ベンズヒドリルアミンの代わりにオレイルアミンそして2,6-ジイソプロピルアニリンの代わりに2,4,6-トリメトキシアニリンを置き換えることにより標記化合物が製造された。11.45g(58%)。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88(3H,t), δ 1.2-1.52(24H,m), δ 2.01(4H,m), δ 2.71(2H,t), δ 3.42(2H,m), δ 3.68(3H,s), δ 3.79(6H,s), δ 5.33(2H,m), δ 6.13(2H,d), δ 8.31(1H,bs)。IR(フィルム) 3310, 3003, 2928, 1669, 1346, 1062, 954, 811 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 8

(Z)-N - (2,6-ジメチルフェニル)-2-(9-オクタデセニルアミノ)アセトアミド

実施例1の操作に従い、ベンズヒドリルアミンの代わりにオレイルアミンそして2,6-ジイソプロピルアニリンの代わりに2,6-ジメチルアニリンを置き換えることにより標記化合物が製造された。11.2g(65%)。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88

((1-フェニルシクロベンチル)メチル)アミノ)アセトアミド

酢酸エチルの数回中に入れた実施例6の生成物にフェニルイソチオシアネット(0.103g)を室温で加えた。この混合物を室温で4日間放置し、濃縮し、得られた固体物をヘキサン中でスラリーから汎過によって集めた。0.31g(84%)。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21(12H,d), δ 1.74-2.14(8H,m), δ 3.08(2H,m), δ 3.89(2H,s), δ 4.92(2H,bs), δ 6.18(1H,s), δ 6.67(2H,d), δ 7.06-7.51(11H,m), δ 8.88(1H,s)。IR(KBr) 2963, 2871, 1668, 1600, 1518, 1499, 1350, 1204, 703 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 11

N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[((フェニルアミノ)カルボニル)((1-フェニルシクロベンチル)メチル)アミノ]アセトアミド

酢酸エチルの数回中に入れた実施例6の生成物(0.250g)の溶液にフェニルイソチオシアネット

(0.092g) を室温で加えた。この反応混合物を室温で4日間放置し、濃縮し、得られた白色固体物をヘキサン中でスラリーから沪過によって集めた。0.30g(94%)。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14(12H, d), δ 1.59-2.10(8H, m), δ 3.04(2H, m), δ 3.61(2H, s), δ 4.12(2H, bs), δ 5.55(1H, s), δ 6.77-7.51(13H, m), δ 8.26(1H, bs)。IR(KBr) 2963, 2871, 1668, 1599, 1534, 1501, 1446, 1312, 1240, 703 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 12

N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル][(1-フェニルシクロベンチル)メチル]アミノ]アセトアミド

実施例11の操作に従い、フェニルイソシアネートの代わりに2,4-ジフルオロフェニルイソシアネートを置き換えることにより標記化合物が製造された。0.37g(97%)。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.12(12H, d), δ 1.58-2.10(8H, m), δ 2.96(2H, m), δ 3.63(2H, s), δ 3.97(2H, s), δ 5.83(1H,

(KBr) 3025, 2965, 2871, 1682, 1637, 1519, 1364, 1230, 958, 801, 700 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 14

N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(4-メチルフェニル)スルホニル][(1-フェニルシクロベンチル)メチル]アミノ]アセトアミド

実施例6の生成物(0.46g)および過剰のトリエチルアミンの混合物にp-トルエンスルホニルクロライド0.22gを室温で加えた。この混合物を酢酸エチルで希釈し、濃縮し、トリエチルアミンおよび酢酸エチルを再び加えた。次にこの反応混合物を濃縮して茶色油状物を得た。室温で5日間攪拌した後に、油状物を酢酸エチル中に取り入れ、NaHCO<sub>3</sub>およびNaClの各溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、沪過しついで濃縮して油状物を得た。この油状物を溶離剤としてヘキサン/EtOAc、8/21を用いてシリカゲルでクロマトグラフィー処理することにより精製した。適当な各フラクションを濃縮して油状物を得、

bs), δ 6.70-7.49(11H, m), δ 7.85(1H, bs)。IR(KBr) 2964, 2872, 1666, 1518, 1432, 1258, 1142, 968, 704 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 13

N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]カルボニル][(1-フェニルシクロベンチル)メチル]アミノ]アセトアミド

2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアネット(0.24g)および実施例6の生成物(0.45g)を混合しついで酢酸エチル数mLで希釈した。この溶液を蒸気浴上で加熱し、次に濃縮して油状物を得、それを蒸気浴上で加熱した。室温に冷却すると同時に油状物が一部分固化した。ヘキサン/EtOAc、1/1を加えて生成物を結晶化し、それを沪過により集めた。0.30g(44%)。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.08(12H, d), δ 1.17(12H, d), δ 1.60-2.13(8H, m), δ 2.65(2H, m), δ 3.04(2H, m), δ 3.71(2H, s), δ 4.04(2H, bs), δ 5.24(1H, bs), δ 7.04-7.48(11H, m), δ 7.94(1H, bs)。IR

それをヘキサンでの摩碎により結晶化した。0.44g(69%)。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.17(6H, d), δ 1.64-1.82(4H, m), δ 2.03(4H, m), δ 2.42(3H, s), δ 2.97(2H, m), δ 3.42(2H, s), δ 3.55(2H, s), δ 7.13-7.65(12H, m)。IR(KBr) 3370, 2965, 2870, 1673, 1497, 1328, 1158, 1092, 755, 550 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 15

N - [2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-N - [(1-フェニルシクロベンチル)メチル]ベンズアミド

酢酸エチル中に溶解した実施例6の生成物0.48gおよび過剰のトリエチルアミンの溶液にベンゾイルクロライド0.16mLを室温で一度に加えた。反応混合物を室温で4日間放置した。次に溶液を酢酸エチルで希釈し、希HCl、NaHCO<sub>3</sub>およびNaClの各溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、沪過しついで濃縮して油状物を得、それをジエチルエーテルから結晶化した。白色固体物を沪

過により集めた。0.48g(61%)。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.12(12H,d), δ 1.6-2.15(8H,m), δ 2.99(2H,m), δ 3.27(2H,bs), δ 3.80(2H,bs), δ 6.20(1H,bs), δ 7.04-7.42(13H,m)。IR(KBr) 3269, 2963, 2869, 1696, 1600, 1520, 1461, 1254, 1222, 703 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 16

(Z)-2-[(9-オクタデセニル)(フェニルメチル)アミノ]-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミド

実施例7の生成物0.50gおよびベンジルブロマイド0.3gの混合物に過剰のトリエチルアミンおよび酢酸エチルを加えた。この混合物を蒸気浴中で加熱しついで室温で3日間放置した。反応混合物をNaHCO<sub>3</sub>およびNaClの各溶液で洗浄し、その有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、沪過しついで濃縮した。残留物を、溶離剤としてヘキサン/EtOAc、1/1を用いてSiO<sub>2</sub>(70~230メッシュ)でクロマトグラフィー処理した。適当な各フラクションを合一しついで濃縮して生成物を淡

結晶化した。0.28g(44%)。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88(3H,t), δ 1.25(24H,m), δ 1.96(4H,m), δ 2.84(2H,t), δ 3.23(2H,t), δ 3.51(2H,q), δ 3.69(6H,s), δ 3.77(3H,s), δ 4.03(2H,s), δ 4.70(1H,t), δ 5.35(2H,t), δ 6.13(2H,s), δ 7.16-7.31(5H,m), δ 7.46(1H,s)。IR(KBr) 3251, 2925, 1662, 1621, 1533, 1465, 1156, 1128, 810 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 18

(Z)-[(((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)カルボニル]-9-オクタデセニルアミノ]-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミド

実施例7の生成物0.50g、2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアネート0.22gおよび酢酸エチル数mlの混合物を室温で3日間放置した。溶媒を除去し、残留物を溶離剤としてヘキサン/EtOAc、1/1を用いてSiO<sub>2</sub>(70~230メッシュ)でクロマトグラフィー処理した。生成物が白色固体物として得られた。0.33g(46%)。NMR

黄色油状物として得た。0.91g(32%)。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88(3H,t), δ 1.25(24H,m), δ 1.55(2H,m), δ 1.97(4H,m), δ 2.54(2H,m), δ 3.23(2H,s), δ 3.73(9H,m), δ 5.32(2H,m), δ 6.15(2H,s), δ 7.25-7.38(5H,m), δ 8.38(1H,bs)。IR(フィルム) 3353, 2925, 1599, 1517, 1466, 1206, 1131, 699 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 17

(Z)-2-[(9-オクタデセニル)[((2-フェニルエチル)アミノ)カルボニル]アミノ]-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミド

実施例7の生成物0.50g、2-フェネチルイソシアネート0.2gおよび酢酸エチル数mlの混合物を蒸気浴上で短時間加熱しついで室温で3日間放置した。次にこの反応混合物をH<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、NaHCO<sub>3</sub>およびNaClの各溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、沪過しついで濃縮して油状物を得た。油状物を溶離剤としてEtOAcを用いてSiO<sub>2</sub>(70~230メッシュ)でクロマトグラフィー処理した。生成物が油状物として得られ、それを放置して

(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88(3H,t), δ 1.15(12H,d), δ 1.21-1.26(22H,m), δ 1.78(2H,m), δ 2.02(4H,m), δ 3.10(2H,m), δ 3.47(2H,t), δ 3.75(6H,s), δ 3.80(3H,s), δ 4.17(2H,s), δ 5.35(2H,t), δ 6.07(1H,s), δ 6.14(2H,s), δ 7.13-7.25(3H,m), δ 7.72(1H,s)。IR(KBr) 3242, 2959, 2525, 1675, 1627, 1508, 1156, 1135 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 19

(Z)-2-[((4-メチルフェニル)スルホニル)(9-オクタデセニル)アミノ]-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミド

実施例7の生成物0.50g、過剰のトリエチルアミンおよび酢酸エチルの混合物にp-トルエンスルホニルクロライド0.25gを室温で加え、それを室温で3日間放置した。次に反応混合物をH<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、NaHCO<sub>3</sub>およびNaClの各溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、沪過しついで蒸留して油状物を得た。この油状物を溶離剤としての1/1、ヘキサン/EtOAcを用いてシリカゲル(70~230

メッシュ) 上でクロマトグラフィー処理することにより精製した。生成物が粘稠性油状物として得られた。0.28g(42%)。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88(3H, z), δ 1.26(24H, m), δ 1.66(2H, m), δ 2.01(4H, m), δ 2.44(3H, s), δ 3.21(2H, m), δ 3.79-3.88(9H, m), δ 5.34(2H, m), δ 6.15(2H, s), δ 7.26-7.75(5H, m)。IR(KBr) 3019, 2925, 1599, 1466, 1206 cm<sup>-1</sup>.

## 実施例 20

(S)-1,1-ジメチルエチル [2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソ-1-[(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル]エチル]カルバメート THF(130mL)中に溶解したN-boc-O-ベンジル-(L)-チロシン(10.0g、26.9ミリモル)の冷却(-10°C)溶液にトリエチルアミン(4.13mL、29.6ミリモル)を加えた。得られた溶液を搅拌し(15分、-10°C)、次に2,6-ジイソプロピルアニリン(5.59mL、29.6ミリモル)を一度に加えた。得られたスラリーを室温に加温し、搅拌し(25°、16時間)ついで沪過した。沪液を真空中で濃縮し、残留物を酢酸エチル(300mL)中に取り入れた。酢酸エチル層を水(1×100mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1×100mL)、ブライン(1×100mL)で洗净し、次に乾燥し(MgSO<sub>4</sub>で)そして濃縮した。得られた固体物を冷エーテル:ヘキサン(1:1)で洗净し、沪過により集めついで真空オープン中で45°Cにおいて乾燥して標記化合物8.8g(61.5%)を白色固体として得た。

元素分析値(C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として)

C %	H %	N %
計算値: 74.69	7.98	5.28
実測値: 74.48	7.91	5.06

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45-7.20(m, 8H), 7.11(d, 2H, J=8.1Hz), 6.93(d, 2H, J=8.1Hz), 5.14(br d, 1H, J=8.1Hz), .04(s, 2H), 4.53(q, 1H, J=7.4Hz), 3.11(m, 2H), 2.76(m, 2H), 1.46(s, 9H)および1.08(明白なt, 12H)。IR: 本質的吸收3400, 2870, 1695, 1650, 1250および1150 cm<sup>-1</sup>。融点: 144~150°C。

## 実施例 21

(S)-1,1-ジメチルエチル [2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-2-オキソエチル]カルバメート

窒素雰囲気下、メタノール(100mL)中に溶解した(S)-1,1-ジメチルエチル [2-[(2,6-

ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソ-1-[(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル]エチル]カルバメート(1.0g、1.9ミリモル)の溶液に活性木炭上パラジウム(0.2g、20%)を一度に加えた。窒素を排気し、50 PSIの水素を導入した。激しく振盪(25°、22時間)した後に、得られた懸濁液を沪過そして沪液を真空中で濃縮して標記化合物0.73g(88.0%)を固体泡状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37(s, 1H), 7.26(t, 1H, J=7.7Hz), 7.12(重なりd, 2H, d, 2H), 5.86(br s, 1H), 5.12(br d, 1H), 4.51(q, 1H, J=8.0Hz), 3.09(m, 2H), 2.77(m, 2H), 1.68(br s, 1H), 1.47(s, 9H)および1.08(明白なt, 12H)。IR: 本質的吸收3300, 2950, 1670, 1520, 1250および1170 cm<sup>-1</sup>。融点: 92°~107°C。

## 実施例 22

(S)-α-アミノ-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)-フェニル]-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミド

ジクロロメタン(100mL)中に溶解した(S)-1,1-ジメチルエチル-[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソ-1-(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル]エチルカルバメート(6.0g、11.3ミリモル)の冷却(0°C)溶液中に塩化水素ガスを5分間泡立てた。得られた溶液を搅拌(0°C、1時間)し、次に固体炭酸水素ナトリウムの過剰量を徐々に加えた。得られたスラリーを室温に加温し、搅拌し(25°C、20分)ついでジクロロメタン(200mL)と水(100mL)との間に分配した。有機層をブライン(1×100mL)で洗浄し次に乾燥しそして濃縮して油状物を得た。エーテルを加え、得られた固体物を沪過により集めついで冷エーテルで洗浄して標記化合物4.3g(88.3%)を白色粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 8.83(s, 1H), 7.46-7.10(m, 10H), 6.95(d, 2H, J=8.5Hz), 5.06(s, 2H), 3.79(dd, 1H, J=9.2, 3.9Hz), 3.28(dd, 1H, J=13.8, 3.9Hz), 2.97(7重線, 2H, J=6.9Hz), 2.86(dd, 1H, J=13.8,

7.19(明白なt, 3H), 7.06(d, 2H, J=7.4Hz), 6.92(d, 2H, J=8.5Hz), 6.06(d, 1H, J=8.7Hz), 5.86(s, 1H), 5.06(s, 2H), 4.61(q, 1H, J=7.8Hz), 2.96(dd, 1H, J=13.6, 7.0Hz), 2.78(dd, 1H, J=13.6, 7.7Hz), 1.24(s, 9H)および1.03(明白なt, 12H)。IR: 本質的な吸収3300, 2950, 1650, 1550, 1250, 750および695 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 24

(S)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)-フェニル]-α-[(3,3-ジメチル-1-オキソブチル)アミノ]-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミド

THF(50mL)中に溶解した(S)-α-アミノ-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミド(1.15g、2.67ミリモル)およびトリエチルアミン(0.37mL、2.67ミリモル)の冷却(0°C)溶液にtert-ブチルアセチルクロライド(0.39mL、2.80ミリモル)を加えた。得られたスラリーを25°Cに加温しついで搅拌した(25°C、

9.2Hz), 1.63(s, 2H)および1.17(d, 12H, J=6.9Hz)。IR: 本質的な吸収3300, 2950, 1670, 1510, 1250および750 cm<sup>-1</sup>。融点: 117~122°C。

## 実施例 23

(S)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-α-[(3,3-ジメチルエチル)アミノカルボニル]アミノ]-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミド

酢酸エチル(100mL)中に溶解した(S)-α-アミノ-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミド(1.4g、3.3ミリモル)およびt-ブチルイソシアネート(0.37mL、3.3ミリモル)の溶液を搅拌(25°C、16時間)した。得られた混合物を冷却(0°C)し、固体物(ゲル)を沪過により集めた。得られた固体物を真空オーブン中、45°Cで乾燥して標記化合物1.3g(75.6%)を得た。融点 228~231°C。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.20(s, 1H), 7.46-7.28(m, 5H),

1時間)。得られたスラリーを酢酸エチル(200mL)で希釈した。有機層を1.0N HCl水溶液(1×65mL)、ブライン(1×65mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1×65mL)そして再びブライン(1×65mL)で洗浄しついで乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。得られた油状物をエーテルで摩碎し、冷却した。得られた固体物を沪過により集め、冷エーテルで洗浄しついで真空オーブン中で40°Cにおいて乾燥して標記化合物1.2g(85.1%)を白色固体物として得た。融点 209~211.5°C。

元素分析値(C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として)

	C %	H %	N %
計算値:	77.24	8.39	5.30
実測値:	77.01	8.37	5.00
<sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> ): δ	7.75(s, 1H), 7.36(m, 5H), 7.21(明白なt, 3H), 7.08(d, 2H, J=7.4Hz), 6.89(d, 2H, J=8.6Hz), 6.56(d, 1H, J=8.3Hz), 5.10(q, 1H, J=7.9Hz), 4.99(s, 2H), 3.13(m, 2H), 2.71(m, 2H), 1.99(s, 2H), 1.07(d, 6H, J=6.8Hz), 1.01(d, 6H, J=6.7Hz)および0.88(s,		

9H)。IR: 本質的な吸収 3300, 2950, 1640, 1500  
および 1240 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 25

(S)-1,1-ジメチルエチル-[2-オキソ-1-[(4-(フェニルメトキシ)フェニル]メチル]-2-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ]エチルカルバメート

2,6-ジイソプロピルアニリンの代わりに  
2,4,6-トリフルオロアニリンを使用する以外  
は実施例20の方法を用いて標記化合物を製造し  
た。融点 145~155°C(分解)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>):  
 $\delta$  7.92(br s, 1H), 7.36(m, 5H), 7.16(d, 2H, J=8.5Hz), 6.91(d, 2H, J=8.5Hz), 6.68(t, 2H, J=8.1Hz), 5.23(br d, 1H, J=7.4Hz), 5.01(s, 2H), 4.61(br s, 1H), 3.09(dd, 2H, J=6.45, 6.45) およ  
び 1.39(s, 9H)。IR: 本質的な吸収 3300, 1680,  
1530, 1250, 1170, 1120 および 1050 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 26

(S)- $\alpha$ -アミノ-4-(フェニルメトキシ)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼン

的な吸収 3300, 1670, 1600, 1550, 1520, 1450,  
1250, 1130 および 1050 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 27

(S)- $\alpha$ -[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]カルボニル)アミノ]-4-(フェニルメトキシ)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド

(S)- $\alpha$ -アミノ-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミドの代わりに(S)- $\alpha$ -アミノ-4-(フェニルメトキシ)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミドを使用する以外は実施例23の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 195~196°C(分解)。

元素分析値 (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として)

C %	H %	N %
計算値: 64.92	5.65	8.41
実測値: 64.74	5.60	8.21

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.91(s, 1H), 7.04(m,

## プロパンアミド

(S)-1,1-ジメチルエチル-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソ-1-[(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル]エチルカルバメートの代わりに  
(S)-1,1-ジメチルエチル-[(2-オキソ-1-[(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル]-2-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ]エチル)カルバメートを使用する以外  
は実施例22の方法を用いて標記化合物を製造し  
た。mp(融点) 80.5~86.5°C。

元素分析値 (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として)

C %	H %	N %
計算値: 66.00	4.78	7.00
実測値: 65.89	4.68	6.61

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.88(s, 1H), 7.38(m, 5H), 7.17(d, 2H, J=8.6Hz), 6.73(t, 2H, J=8.1Hz), 5.04(s, 2H), 3.78(dd, 1H, J=8.8, 4.2Hz), 3.25(dd, 1H, J=14.0, 4.2Hz), 2.85(dd, 1H, J=14.0, 8.8Hz) および 1.74(br s, 2H)。IR: 本質

的な吸収 3300, 1670, 1600, 1550, 1520, 1450,  
1250, 1130 および 1050 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 28

(S)- $\alpha$ -[(3,3-ジメチル-1-オキソブチル)アミノ]-4-(フェニルメトキシ)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド

(S)- $\alpha$ -アミノ-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミドの代わりに(S)- $\alpha$ -アミノ-4-(フェニルメトキシ)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミドを使用する以外は実施例24の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 150~157°C。

元素分析値 (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として)

	C %	H %	N %
計算値：	67.46	5.86	5.62
実測値：	67.58	5.87	5.38

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.58(s, 1H), 7.36(m, 5H), 7.16(d, 2H, J=8.5Hz), 6.87(d, 2H, J=8.5Hz), 6.64(明白なt, 2H), 6.52(d, 1H, J=8.1Hz), 5.09(明白なq, 1H), 4.99(s, 2H), 3.17(dd, 1H, J=14.1, 6.5Hz), 3.04(dd, 1H, J=14.1, 7.7Hz), 2.01(s, 2H)および0.89(s, 9H)。IR：本質的な吸収3300, 1650, 1550, 1520, 1450, 1240, 1120, 1000 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 29

(S)-1,1-ジメチルエチル[2-((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]カルバメート

N-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりにN-boc-(L)-トリプトファンを使用する以外は実施例20の方法を用いて標記化合物を

わりに(S)-1,1-ジメチルエチル[2-((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]カルバメートを使用する以外は実施例22の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 185~187°C。

元素分析値 (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Oとして)

	C %	H %	N %
計算値：	76.00	8.04	11.56
実測値：	75.78	8.08	11.25

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.77(s, 1H), 8.96(s, 1H), 7.70(d, 1H, J=7.7Hz), 7.41-7.05(m, 7H), 3.93(dd, 1H, J=9.4, 3.9Hz), 3.49(m, 1H), 3.00(m, 3H), 1.66(br s, 2H)および1.67(重なりd, d, 12H)。IR：本質的な吸収3300, 2950, 1670および750 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 31

(S)-(1,1-ジメチルエチル[1-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-オキソ-2-[2,4,6-トリフルオロフェニル]アミノ]エチ

製造した。mp 87~99°C(分解)。

元素分析値 (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として)

	C %	H %	N %
計算値：	72.54	8.04	9.06
実測値：	72.18	7.70	8.59

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.19(s, 1H), 8.73(d, 1H, J=7.4Hz), 7.38-7.02(m, 8H), 5.20(br d, 1H), 4.74(明白なq, 1H, J=6.5Hz), 3.34(d, 2H, J=6.5Hz), 2.70(br s, 2H), 1.47(s, 9H), 1.05(d, 6H, J=6.8Hz)および1.00(br d, 6H, J=7.4Hz)。IR：本質的な吸収3400, 2950, 1680, 1500, 1170および750 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 30

(S)-α-アミノ-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-1H-インドール-3-プロパンアミド

(S)-1,1-ジメチルエチル[2-((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-2-オキソ-1-[(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル]エチル]カルバメートの代

ル]カルバメート

2,6-ジイソプロピルアニリンの代わりに2,4,6-トリフルオロアニリンをそしてN-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりにN-boc-(L)-トリプトファンを使用する以外は実施例20の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 69~85°C(分解)。

元素分析値 (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として)

	C %	H %
計算値：	60.97	5.12
実測値：	61.37	5.28

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.16(s, 1H), 7.70(d, 1H, J=7.6Hz), 7.46-7.11(m, 5H), 6.69(明白なt, 2H), 5.17(br s, 1H), 4.68(br s, 1H), 3.33(明白なbr t, 2H)および1.43(s, 9H)。IR：本質的な吸収3400, 1700, 1530, 1450, 1350, 1180, 1140, 1050および750 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 32

(S)-α-アミノ-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1H-インドール-3-プロパンアミ

ド

(S)-1,1-ジメチルエチル [2-[(2,6-ビス-(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソ-1-[(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル]エチル]カルバメートの代わりに(S)-1,1-ジメチルエチル [1-1H-イソドル-3-イルメチル]-2-オキソ-2-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ]エチル]カルバメートを使用する以外は実施例22の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 45~55°C。

## 実施例 33

(S)-[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソ-1-フェニルエチル]カルバミン酸、フェニルメチルエステル

N-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりにN-CBZ-(L)-フェニルグリシンを使用する以外は実施例20の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 199~202.5°C。

した。mp 187~189°C。

## 実施例 36

(S)-[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-1-メチルエチル]カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル

N-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりにN-boc-(L)-アラニンを使用する以外は実施例20の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 179~182°C。

## 実施例 37

(S)-[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチル]カルバミン酸、9H-フルオレン-9-イルメチルエステル

N-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりにN-FMOC-(L)-フェニルアラニンを使用する以外は実施例20の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 210~212.5°C。

## 実施例 38

(S)-[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)

## 実施例 34

2-[(ジフェニルメチル)アミノ]-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)-アセトアミド

実施例4の操作に従い、2,6-ジイソプロピルアニリンの代わりに2,4,6-トリメトキシアニリンを置換することにより標記化合物を製造した。3.93g(48%)。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.42(2H,s), δ 3.78(9H,s), δ 4.98(1H,s), δ 6.16(2H,s), δ 3.78(9H,s), δ 4.98(1H,s), δ 6.16(H,s), δ 7.05-7.25(10H,m), δ 8.20(1H,s)。IR(LF) 3004, 1671, 1598, 1519, 1205, 1130, 703 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 35

(S)-[1-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-カルボニル]-3-(メチルテオ)プロピル]カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル

N-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりにN-boc-(L)-メチオニンを使用する以外は実施例20の方法を用いて標記化合物を製造

フェニル)アミノ]-2-オキソ-1-[(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル]エチル]カルバミン酸、9H-フルオレン-9-イルメチルエステル

N-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりにN-FMOC-O-ベンジル-(L)-チロシンを使用する以外は実施例20の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 168.5~171°C。

## 実施例 39

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-α-[(フェニルメチル)アミノ]ベンゼンアセトアミド

工程1—(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-α-ブロモベンゼンアセトアミドの製造

チオニルクロライド(100mL)中に溶解したα-ブロモフェニル酢酸(19.3g、89.7ミリモル)の溶液を2時間還流し、25°Cに冷却しついで25°Cで14時間攪拌した。得られた溶液を真空中で濃縮し、エーテルで希釈しついで再び濃縮して

$\alpha$ -ブロモフェニルアセチルクロライド21.0g(100%)を僅かに黄色の油状物として得た。これはそれ以上精製しないで使用された。

酢酸エチル(1600mL)中に溶解した2,6-ジイソブロピルアニリン(15.9g、89.7ミリモル)およびトリエチルアミン(12.5mL、89.7ミリモル)の冷却(0°C)溶液に上記の $\alpha$ -ブロモフェニルアセチルクロライド(21.0g、89.7ミリモル)をビペットで徐々に加えた。得られたスラリーを25°Cに加温しついで1時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチル(1000mL)およびジクロロメタン(500mL)で希釈し、次に水(1000mL)、0.5N HCl水溶液(2×1000mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1×600mL)、ブライン(1×600mL)で洗浄し次に乾燥し( $MgSO_4$ )そして濃縮して固体物を得た。この固体物を酢酸エチルから再結晶して $(\pm)-N-(2,6-\text{ビス}(1-\text{メチルエチル})\text{フェニル})-\alpha-\text{ブロモベンゼンアセトアミド}$ 27.2g(81.0%)を白色固体物として得た。mp 207~209.5°C。

#### ミノ]ブロバンアミド

工程1— $(\pm)-N-(2,6-\text{ビス}(1-\text{メチルエチル})\text{フェニル})-2-\text{ブロモブロバンアミド}$ の製造

酢酸エチル(1600mL)中に溶解した2,2-ジイソブロピルアニリン(15.9g、89.7ミリモル)およびトリエチルアミン(12.5mL、89.7ミリモル)の冷却(0°C)溶液にブロモプロピオニルブロマイド(9.4mL、90ミリモル)を滴加した。得られたスラリーを25°Cに加温しついで25°Cで1.5時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチル(500mL)で希釈し、水(1×1000mL)、0.5N HCl水溶液(2×600mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1×600mL)、ブライン(1×600mL)で洗浄しついで乾燥し( $MgSO_4$ )、濃縮した。得られた固体物を冷エーテルで洗浄し、真空オーブン中で40°Cにおいて16時間乾燥して $(\pm)-N-(2,6-\text{ビス}(1-\text{メチルエチル})\text{フェニル})-2-\text{ブロモブロバンアミド}$ 21.33g(76.1%)を白色固体物として得た。

工程2— $(\pm)-N-(2,6-\text{ビス}(1-\text{メチルエチル})\text{フェニル})-\alpha-\text{[(フェニルメチル)アミノ]}-\text{ベンゼンアセトアミド}$

トルエン中に溶解した $(\pm)-N-(2,6-\text{ビス}(1-\text{メチルエチル})\text{フェニル})-\alpha-\text{ブロモベンゼンアセトアミド}$ (4.3g、12ミリモル)、ベンジルアミン(1.8g、18ミリモル)およびトリエチルアミン(8.0mL、57ミリモル)の溶液を96時間還流しついで冷却し、真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチル(300mL)中に取り入れ、水(2×100mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1×1000mL)、ブライン(1×600mL)で洗浄し、乾燥し( $MgSO_4$ )ついで濃縮して固体物を得た。この固体物を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標記化合物3.35g(72.8%)を白色固体物として得た。mp 134~137°C。

#### 実施例 40

$(\pm)-N-(2,6-\text{ビス}(1-\text{メチルエチル})\text{フェニル})-2-\text{[(2,2-\text{ジフェニルエチル})アミノ]}$

#### 元素分析値(C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BrNOとして)

	C %	H %	N %
計算値:	57.70	7.10	4.49
実測値:	57.81	7.01	4.37

工程2— $(\pm)-N-(2,6-\text{ビス}(1-\text{メチルエチル})\text{フェニル})-2-\text{[(2,2-\text{ジフェニルエチル})アミノ]}-\text{ブロバンアミド}$

アセトニトリル(30mL)中に溶解した $(\pm)-N-(2,6-\text{ビス}(1-\text{メチルエチル})\text{フェニル})-\alpha-\text{ブロモブロバンアミド}$ (2.0g、6.4ミリモル)、2,2-ジフェニルエチルアミン(1.26g、6.41ミリモル)およびトリエチルアミン(1.8mL、13ミリモル)の溶液を96時間還流しついで25°Cに冷却した。得られたスラリーを酢酸エチル(300mL)、水(1×100mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1×100mL)、ブライン(1×100mL)で洗浄しついで乾燥し( $MgSO_4$ )そして濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標記化合物2.0g(72.8%)を白色固体物として得た。

mp 206.5~208.5°C。

実施例 41

(S)-α-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ベンゼンプロパンアミド

N-L-フェニルアラニン10gおよびN-メチルモルホリン4.55ml(0.0415モル)をジクロロメタン200ml中に溶解した。この溶液を-10°Cに冷却し、イソブチルクロロホルムート5.42ml(0.0415モル)を滴加した。30分後に2,6-ジイソプロピルアニリン8.5ml(0.045モル)を加えた。冷却浴を除去し、反応混合物を室温で64時間攪拌した。この反応混合物をジクロロメタン100mlで希釈し、分液漏斗中において1Nクエン酸および0.5N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、沪過しついで蒸発した。残留物をジクロロメタン/ペトロールエーテルから結晶化した。収量:白色結晶10.48g。mp 192~193°C。

実施例 42

(S)-α-(アセチルアミノ)-N-(2,6-ジ

得られた。mp 165~166°C。

実施例 45

フェニルメチル(±)-[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチル]カルバメート

実施例1の操作に従い、2,6-ジイソプロピルアニリンおよびN-ベンジルオキシカルボニル-D,L-フェニルアラニンを用いて標記化合物が得られた。mp 170~171°C。

実施例 46

(S)-α-(アセチルアミノ)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]ベンゼンプロパンアミド

実施例41の操作に従い、2,6-ジイソプロピルアニリンおよびN-アセチル-L-フェニルアラニンを用いて標記化合物が得られた。mp 228~229°C。

実施例 47

1,1-ジメチルエチル(S)-2-オキソ-1-

エチルフェニル)ベンゼンプロパンアミド

実施例41の操作に従い、2,6-ジエチルアニリンおよびN-アセチル-L-フェニルアラニンの適量を用いて標記化合物が得られた。mp 205~206°C。

実施例 43

フェニルメチル(±)-2-[(2,6-ジメチルフェニル)アミノ]-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチル]カルバメート

実施例41の操作に従い、2,6-ジメチルアニリンおよびN-ベンジルオキシカルボニル-D,L-フェニルアラニンを用いて標記化合物が得られた。mp 164~165°C。

実施例 44

フェニルメチル(±)-2-[(2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチル]カルバメート

実施例41の操作に従い、2,6-ジエチルアニリンおよびN-ベンジルオキシカルボニル-D,L-フェニルアラニンを用いて標記化合物が

(フェニルメチル)-2-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ]エチル]カルバメート

実施例41の操作に従い、2,4,6-トリフルオロアニリンおよびN-アブトキシカルボニル-L-フェニルアラニンを用いて標記化合物が得られた。mp 125~126°C。

実施例 48

(S)-α-(アセチルアミノ)-N-(2,6-ジメチルフェニル)ベンゼンプロパンアミド

実施例41の操作に従い、2,6-ジメチルアニリンおよびN-アセチル-L-フェニルアラニンを使用して標記化合物が得られた。融点217~218°C。

実施例 49

(S)-α-アミノ-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]ベンゼンプロパンアミド

(2,6-ジイソプロピルアニリン)-N-BOC-L-フェニルアラニン9.23gを1N塩酸150ml中に懸濁しついで加熱還流した。約25分後に出

発物質が完全に溶解したら反応混合物を室温に冷却した。反応混合物を炭酸ナトリウムでpH12に調整し次にそれをジクロロメタンで徹底的に抽出した。合一した有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、沪過しついで真空中で濃縮した。収量：放置で結晶化した無色油状物6.94g。融点153~154°C。

## 実施例 50

(S)-α-アミノ-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド

実施例49の操作に従い、実施例47の生成物から出発して標記化合物が得られた。<sup>1</sup>H NMR(DMSO) : δ 7.25(m,7H), 3.65(dd,1H), 3.32(s,2H), 3.05(dd,1H), 2.75(dd,1H)。

## 実施例 51

(±)-α-アミノ-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)]ベンゼンプロパンアミド

実施例49の操作に従い、実施例45の生成物から出発して標記化合物が得られた。融点153~154°C。

代わりに4-クロロブチリルクロライドを置き換えて標記化合物が得られた。融点212~215°C。

## 実施例 54

(±)-α-(ベンゾイルアミノ)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]ベンゼンプロパンアミド

実施例52の操作に従い、実施例51の生成物およびベンゾイルクロライドを使用して標記化合物が得られた。融点257~258°C。

## 実施例 55

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-α-[(1-オキソベンチル)アミノ]ベンゼンプロパンアミド

実施例52の操作に従い、実施例51の生成物および無水吉草酸を使用して標記化合物が得られた。融点237~238°C。

## 実施例 56

(S)-α-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)

## 実施例 52

(S)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-α-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]ベンゼンプロパンアミド

ジクロロメタン20ml中に溶解した(2,6-ジイソプロピルアニリン)-L-フェニルアラニン0.61g(1.88ミリモル)およびトリエチルアミン0.3mlの溶液にトシリクロライド0.38g(2.0ミリモル)を0°Cで加えた。30分後冷浴を除去し、反応混合物を16時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン中に取り入れ、順次希クエン酸水溶液および水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、沪過しついで蒸発した。白色粉末が得られ、それをジエチルエーテルから再結晶した。収量：0.75g、融点183~184°C。

## 実施例 53

(S)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-α-[(4-クロロ-1-オキソブチル)アミノ]ベンゼンプロパンアミド

実施例52の操作に従い、トシリクロライドの

## ベンゼンプロパンアミド

実施例52の操作に従い、実施例50の生成物およびトシリクロライドを使用して標記化合物が得られた。融点180~181°C。

## 実施例 57

(±)-シス-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-α-[(1-オキソ-9-オクタデセニル)ベンゼンプロパンアミド

実施例52の操作に従い、実施例51の生成物および9-オクタデセノイルクロライドを使用して標記化合物が得られた。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.05(m,9Y), 6.23(d,1H), 5.37(m,2H), 4.92(q,1H), 3.24(dd,1H), 3.14(dd,1H), 3.73(幅広s,2H), 2.20(t,2H), 2.05(m,4H), 1.7-1.5(m,4H), 1.30(m,18H), 1.08(d,12H), 0.88(t,3H)。

## 実施例 58

N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-α-[(フェニルアミノ)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]ベンゼンプロパンアミド

(2,6-ジイソプロピルアニリン)-L-フェニルアラニン 0.65g(2.0mL)をジクロロメタン 2 mL中に溶解した。フェニルイソシアネート 0.25 mL(2.4モル)の添加と同時に白色沈殿が生成し始めた。4時間後、沈殿を集め、ジエチルエーテルで洗浄しついで真空オーブン中で50°Cにおいて乾燥した。収量：白色固体物 0.62g。融点 270~271°C。

## 実施例 59

N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-α-[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]カルボニル]アミノ]ベンゼンプロパンアミド

実施例 58 の操作に従い、実施例 51 の生成物および n-ブチルイソシアネートを使用して標記化合物が得られた。融点 241~242°C。

## 実施例 60

(S)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-α-[(ブチルアミノ)チオキソメチル]アミノ]ベンゼンプロパンアミド

実施例 58 の操作に従い、フェニルイソシアネカルボニル]アミノ]ベンゼンプロパンアミド

実施例 58 の操作に従い、実施例 49 の生成物およびフェニルイソシアネートを使用して標記化合物が得られた。融点 240~241°C。

## 実施例 64

(S)-α-[(ブチルアミノ)カルボニル]アミノ] - N - (2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド

実施例 58 の操作に従い、実施例 50 の生成物および n-ブチルイソシアネートを使用して標記化合物が得られた。融点 217~218°C。

## 実施例 65

2-(アセチル(ジフェニルメチル)アミノ)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]アセトアミド

実施例 4 からの生成物(0.60g)に無水酢酸(40 mL)を加え、得られた混合物を回転蒸発器上で 60°Cにおいて蒸留乾固させた。この操作を繰り返し、残留物に EtOAc/ヘキサン、1/1を加え、白色固体物を得た。ヘキサンを加え、固体

一の代わりに n-ブチルチオイソシアネートを置き換えて標記化合物が得られた。融点 214~215°C。

## 実施例 61

(S)-α-[(フェニルアミノ)カルボニル]アミノ] - N - (2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド

実施例 58 の操作に従い、実施例 50 の生成物およびフェニルイソシアネートを使用して標記化合物が得られた。融点 225~233°C。

## 実施例 62

(S)-α-[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]カルボニル]アミノ] - N - (2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド

実施例 58 の操作に従い、実施例 50 および n-ブチルイソシアネートを使用して標記化合物が得られた。融点 205~206°C。

## 実施例 63

(S)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-α-[(フェニルメチル)アミノ]

物を沪過により集めた。0.48g(73%)。NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.09(12H,d), δ 2.32(3H,s), δ 2.73(2H,m), δ 4.25(2H,s), δ 6.35(1H,s), δ 7.0~7.5(13H,m), δ 7.81(1H,s)。IR (KBr) 3437, 2964, 1634, 1383, 700 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 66

[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-[ジフェニルメチル]カルバミン酸メチルエステル

過剰の NET<sub>3</sub> および EtOAc の混合物中における実施例 4 からの生成物(0.60g)にメチルクロロホルメート数 mL を室温で加えた。沈殿の生成とともに激しい陥気が生じた。その溶液を蒸留乾固し、残留物を THF 50mL および飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液の混合物中に取り入れた。過剰のメチルクロロホルメートを室温で加えた。この溶液を室温で 5 日間放置した。反応混合物を EtOAc で希釈し次に K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液および NaCl 水溶液で洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、沪過しついで濃縮して白色固体物を得た。この固体物をヘキサン/

$\text{EtOAc}$  9 / 1 中にスラリー状にしついで沪過により集めた。0.55g(80%)。 $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.06 (12H, d),  $\delta$  2.56 (2H, m),  $\delta$  3.84 (3H, s),  $\delta$  4.20 (2H, s),  $\delta$  6.80 (1H, bs),  $\delta$  7.0-7.5 (13H, m)。 $\text{IR}(\text{KBr})$  3443, 2963, 1705, 1685, 699  $\text{cm}^{-1}$ 。

## 実施例 67

$N - [(2 - [(2,6 - ビス (1 - メチルエチル) フェニル] アミノ) - 2 - オキソエチル] - N - (\text{ジフェニルメチル}) \text{アミノ}] \text{カルボニル}$  グリシンエチルエステル

実施例 4 からの生成物(0.60g)および酢酸エチル(100mL)の混合物にエチルイソシアナートアセテート(1mL)を室温で加えた。濃縮乾固して白色固体を得た。この固体物に酢酸エチルを加え、エチルイソシアナートアセテート(1mL)を再び加えた。反応混合物を濃縮乾固した。白色固体物が残留し、それをヘキサン/ $\text{EtOAc}$ , 1 / 1 中でのスラリーから沪過によって集めた。0.49g(62%)。 $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.09 (12H, d),  $\delta$

$N - (2,6 - ビス (1 - メチルエチル) フェニル) - 2 - [(\text{ジフェニルメチル}) - (\text{フェニルアミノ}) \text{カルボニル}] \text{アミノ} \text{アセトアミド}$

$\text{EtOAc}$  100mL中における実施例 4 からの生成物(0.60g)の混合物に過剰のフェニルイソシアナート(0.44g)を室温で加えた。室温で短時間搅拌した後に、溶媒を真空中で除去した。残留物に $\text{EtOAc}$ を加え、室温で2日間放置した。酢酸エチルを回転蒸発器上で除去した。残留固体物をヘキサン/ $\text{EtOAc}$ , 1 / 1 中でスラリーにし、沪過により集めた。(0.82g)(100%)。 $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.06 (12H, d),  $\delta$  2.66 (2H, m),  $\delta$  4.24 (2H, s),  $\delta$  6.44 (1H, bs),  $\delta$  6.9-7.5 (18H, m),  $\delta$  7.93 (1H, bs)。 $\text{IR}(\text{KBr})$  3391, 2964, 1648, 1531, 1444, 752, 700  $\text{cm}^{-1}$ 。

## 実施例 70

$N - (2,6 - ビス (1 - メチルエチル) フェニル) - 2 - [(2,2 - \text{ジフェニルエチル}) \text{アミノ}] \text{アセトアミド}$

実施例 4 の操作に従い、ベンズヒドリルアミ

1.26 (3H, t),  $\delta$  2.72 (2H, m),  $\delta$  3.99 (2H, d),  $\delta$  4.13-4.22 (4H, m);  $\delta$  5.70 (1H, bt),  $\delta$  6.69 (1H, s),  $\delta$  7.0-7.5 (13H, m)。 $\text{IR}(\text{KBr})$  3389, 2963, 1757, 1652, 1641, 1497, 1194, 700.

## 実施例 68

$N - [(2 - [(2,6 - ビス (1 - メチルエチル) フェニル] アミノ) - 2 - オキソエチル] - N - (\text{ジフェニルメチル}) \text{ベンズアミド}$

実施例 4 からの生成物、過剰の $\text{NEt}_3$ および $\text{EtOAc}$ の混合物にベンゾイルクロライド(0.4mL)を室温で加えた。反応混合物を室温で8日間放置し、次に $\text{EtOAc}$ で希釈し、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (aq)および $\text{NaCl}$ (aq)で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、沪過しついで蒸留して油状物／固体物を得た。この油状物／固体物をヘキサンで摩碎し、得られた固体物を沪過により集めた。(0.66g)(87%)。 $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.10 (12H, d),  $\delta$  2.78 (2H, m),  $\delta$  4.39 (2H, bs),  $\delta$  6.34 (1H, bs),  $\delta$  7.0-7.6 (18H, m)。 $\text{IR}(\text{KBr})$  3437, 1623, 1496, 699  $\text{cm}^{-1}$ .

## 実施例 69

ンの代わりに2,2-ジフェニルエチルアミンを置き換えることによって標記化合物が製造された。13.25g(68%)。 $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.16 (12H, d),  $\delta$  2.95 (2H, m),  $\delta$  3.4 (2H, d),  $\delta$  3.48 (2H, s),  $\delta$  4.18 (1H, t),  $\delta$  7.0-7.4 (13H, m),  $\delta$  8.59 (1H, s)。 $\text{IR}(\text{KBr})$  3210, 2963, 1674, 1652, 1641, 1495, 1136, 698  $\text{cm}^{-1}$ 。

## 実施例 71

$N - (2,6 - ビス (1 - メチルエチル) フェニル) - 2 - [(\text{フェニルメチル}) \text{アミノ}] \text{アセトアミド}$

$\text{EtOAc}$  300mL中における2,6-ジイソプロピルアニリン8.85gおよびトリエチルアミン7.0mLの混合物にプロモアセチルプロマイド(4.5mL)を0°Cで滴加した。添加完了と同時に過剰のトリエチルアミンおよびベンジルアミン5.4gを加え、全混合物を蒸気浴上で30分間加熱した。反応混合物を室温で一夜放置し、次に沪過し濃縮しついで溶離剤としてヘキサン/ $\text{EtOAc}$ , 1 / 1 を用いてシリカゲル(70~230メッシュ)で沪過した。

標記生成物が合計 15.62g(96%) 得られた。

元素分析値 (C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>Oとして)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

計算値 : 77.74 8.70 8.63

実測値 : 76.88 8.46 8.25

IR(KBr) 3336, 3289, 2955, 1677, 1499, 750 cm<sup>-1</sup>.

実施例 72

2 - [(ジフェニルメチル)アミノ] - N - (2,4,6 - トリメトキシフェニル)アセトアミド

実施例 71 の操作においてベンジルアミンの代わりに適当量のベンズヒドリルアミンをそして 2,6 - ジイソプロビルアニリンの代わりに適当量の 2,4,6 - トリメトキシアニリンを置換して、実施例 71 の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量 : 3.93g(48%)。

元素分析値 (C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>Oとして)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

計算値 : 70.92 6.45 6.89

実測値 : 70.53 6.61 6.52

実施例 71 の操作においてベンジルアミンの代わりに適当量のベンズヒドリルアミンをそして 2,6 - ジイソプロビルアニリンの代わりに適当量の 2,6 - ジフルオロアニリンを置換して、実施例 71 の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量 : 4.53g(26%)。

元素分析値 (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Oとして)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

計算値 : 71.58 5.15 7.95

実測値 : 71.96 5.49 7.22

IR(フィルム) 3027, 1694, 1685, 1521, 1516, 1016, 783, 743 cm<sup>-1</sup>.

実施例 75

N - (2,6 - ジエチルフェニル) - 2 - [(ジフェニルメチル)アミノ] - アセトアミド

実施例 71 の操作においてベンジルアミンの代わりに適当量のベンズヒドリルアミンをそして 2,6 - ジイソプロビルアニリンの代わりに適当量の 2,6 - ジエチルアニリンを置換して、実施例 71 の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量 : 7.08g(41%)。

元素分析値 (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>Oとして)

IR(フィルム) 3004, 2940, 1684, 1676, 1519, 1130, 750 cm<sup>-1</sup>.

実施例 73

N - (2,6 - ピス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - [(4 - (ジメチルアミノ)フェニル)メチル]アミノ]アセトアミド

実施例 71 の操作においてベンジルアミンの代わりに適当量の 4 - ジメチルアミノベンジルアミンを置換して、実施例 71 の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量 : 1.29g(16%)。

元素分析値 (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>Oとして)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

計算値 : 75.16 9.05 11.43

実測値 : 74.61 9.10 10.98

IR(フィルム) 3284, 3263, 3245, 2932, 1725, 1684, 1675, 1653, 1506, 910, 730 cm<sup>-1</sup>.

実施例 74

N - (2,6 - ジフルオロフェニル) - 2 - [(ジフェニルメチル)アミノ] - アセトアミド

得られた。全収量 : 6.67g(36%)。

元素分析値 (C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>Oとして)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

計算値 : 80.61 7.58 7.52

実測値 : 80.36 7.58 7.36

IR(KBr) 3238, 3231, 2966, 1652, 1531, 1454, 748, 683 cm<sup>-1</sup>.

実施例 76

N - (2,6 - ジメチルフェニル) - 2 - [(ジフェニルメチル)アミノ]アセトアミド

実施例 71 の操作においてベンジルアミンの代わりに適当量のベンズヒドリルアミンをそして 2,6 - ジイソプロビルアニリンの代わりに適当量の 2,6 - ジメチルアニリンを置換して、実施例 71 の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量 : 7.08g(41%)。

元素分析値 (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>Oとして)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

計算値 : 80.20 7.02 8.13

実測値 : 79.79 7.08 8.04

IR(KBr) 3233, 3032, 1657, 1538, 1469, 1297, 1271, 960, 702  $\text{cm}^{-1}$ .

## 実施例 77

N - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-(9H-フルオレン-9-イルアミノ)アセトアミド]

実施例71の操作においてベンジルアミンの代わりに適量の9-フルオレニルアミンを置換して、実施例71の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：7.19g(36%)。

元素分析値(C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として)

	C %	H %	N %
計算値：	81.37	7.59	7.04
実測値：	81.05	7.68	6.84
IR(KBr) 3309, 1655, 1499, 1449, 740 $\text{cm}^{-1}$ .			

## 実施例 78

4-[(2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル)(フェニルメチル)アミノ]-4-オキソ-ブタン酸

EtOAc 10mL中における実施例71の生成物0.65

物を沪過により集めて標記生成物0.59g(37%)を得た。

元素分析値(C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として)

	C %	H %	N %
計算値：	76.43	8.88	6.86
実測値：	76.22	8.77	6.75
IR(KBr) 3476, 3433, 3272, 1698, 1645, 1637, 1213, 702 $\text{cm}^{-1}$ .			

## 実施例 80

N - [(2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル)(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]カルボニル)グリシン、エチルエステル

EtOAc 10mL中における実施例70の生成物0.76gおよびエチルイソシアナート0.31gの混合物を蒸気浴上で1時間加熱した。反応混合物を濃縮乾固し、残留物をヘキサン/EtOAc, 10/1で摩碎して固体を得、それを沪過により集めて標記化合物を得た。全収量：0.64g(64%)。

元素分析値(C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として)

gおよび無水コハク酸0.22gの混合物を溶液になるまで蒸気浴上で加熱した。この反応混合物を濃縮乾固し、EtOAc中に再溶解し、蒸気浴上で30分間加熱し、室温で一夜放置し、濃縮乾固ついでヘキサン/EtOAc, 20/1で摩碎して生成物を固体として得た。全収量：0.66(78%)。

元素分析値(C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として)

	C %	H %	N %
計算値：	70.73	7.60	6.60
実測値：	70.40	7.59	6.36
IR(KBr) 3259, 3233, 3216, 1683, 1669, 1653, 1532, 1456, 1401, 700 $\text{cm}^{-1}$ .			

## 実施例 79

2-(アセチル(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)アミノ)-N-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アセトアミド]

実施例5の生成物(0.73g)および無水酢酸30mLを蒸気浴上で2時間加熱した。過剰の無水酢酸を回転蒸発器上で除去しついで残留物をヘキサン/EtOAc, 40/1で摩碎した。得られた固体

	C %	H %	N %
計算値：	73.17	7.26	7.76
実測値：	72.75	7.65	7.56
IR(KBr) 3356, 2962, 1750, 1747, 1744, 1663, 1653, 1522, 1490, 702 $\text{cm}^{-1}$ .			

## 実施例 81

2-(アセチル[(4-(ジメチルアミノ)フェニル)メチル]アミノ)-N-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アセトアミド]

実施例79の操作において実施例5の生成物の代わりに適量の実施例73の生成物を置換して、標記化合物が得られた。全収量：0.41g(73%)。

元素分析値(C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として)

	C %	H %	N %
計算値：	73.31	8.61	10.26
実測値：	72.97	8.76	10.11
IR(KBr) 3292, 3244, 2961, 1695, 1683, 1662, 1652, 1646, 1524, 1444, 1235, 805 $\text{cm}^{-1}$ .			

## 実施例 82

N - [(2 - [(2,6 - ビス (1 - メチルエチル) フェニル) アミノ] - 2 - オキソエチル] - N - (フェニルメチル) アセトアミド

実施例 79 の操作において実施例 5 の生成物の代わりに適当量の実施例 71 の生成物を置換して、標記化合物が得られた。全収量 : 0.51g (79%)。

元素分析値 ( $C_{13}H_{19}N_2O_2$  として)

C %	H %	N %
計算値 : 75.38	8.25	7.64
実測値 : 75.01	8.30	7.35
IR(KBr) 2964, 1666, 1645, 1431, 736 $\text{cm}^{-1}$ .		

## 実施例 83

N - (2,6 - ジメチルフェニル) - 2 - [(N - (ジフェニルメチル) - N - (フェニルアミノ)カルボニル) アミノ] アセトアミド

実施例 80 の操作において実施例 70 の生成物の代わりに適当量の実施例 76 の生成物をそしてエチルイソシアナートアセテートの代わりに適

%)。

元素分析値 ( $C_{13}H_{19}N_2O_2$  として)

C %	H %	N %
計算値 : 76.47	7.15	7.64
実測値 : 76.51	7.09	7.27
IR(KBr) 2963, 1695, 1683, 1662, 1652, 1496, 748 $\text{cm}^{-1}$ .		

## 実施例 85

N - [(2 - [(2,6 - ビス (1 - メチルエチル) フェニル) アミノ] - 2 - オキソエチル] (フェニルメチル) アミノ] カルボニル] グリシン, エチルエステル

実施例 80 の操作において実施例 70 の生成物の代わりに適当量の実施例 71 の生成物に置換して、実施例 80 の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量 : 0.77g (88%)。

元素分析値 ( $C_{13}H_{19}N_2O_4$  として)

C %	H %	N %
計算値 : 68.85	7.78	9.26
実測値 : 69.30	7.79	9.05

当量のフェニルイソシアネートを置換し、実施例 80 の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量 : 1.30g (96%)。

元素分析値 ( $C_{13}H_{19}N_2O_4 \cdot 1/3 C_6H_6O_2$  として)

C %	H %	N %
計算値 : 76.35	6.47	8.52
実測値 : 75.18	6.40	7.90
IR(KBr) 3242, 2961, 1659, 1522, 1056, 697 $\text{cm}^{-1}$ .		

## 実施例 84

N - (2,6 - ビス (1 - メチルエチル) フェニル) - 2 - [(ジフェニルメチル) - [(2 - メトキシフェニル) アミノ] カルボニル] アミノ] アセトアミド

実施例 80 の操作においてエチルイソシアナートアセテートの代わりに適当量の 2 - メトキシフェニルイソシアネートをそして実施例 70 の生成物の代わりに適当量の実施例 4 の生成物を置換して、実施例 80 の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量 : 1.56g (76%

IR(KBr) 3362, 3238, 2962, 1732, 1649, 1515, 1262, 701  $\text{cm}^{-1}$ .

## 実施例 86

N - (2,6 - ビス (1 - メチルエチル) フェニル) - 2 - [(フェニルアミノ) - カルボニル] (フェニルメチル) アミノ] アセトアミド

実施例 80 の操作においてエチルイソシアナートアセテートの代わりに適当量のフェニルイソシアネートをそして実施例 70 の生成物の代わりに適当量の実施例 71 の生成物を置換して、実施例 80 の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量 : 0.73g (81%)。

元素分析値 ( $C_{13}H_{19}N_2O_2$  として)

C %	H %	N %
計算値 : 75.82	7.50	9.47
実測値 : 75.90	7.55	9.33
IR(KBr) 3261, 2962, 1683, 1667, 1652, 1533, 1445, 1311 $\text{cm}^{-1}$ .		

## 実施例 87

N - (2,6 - ビス (1 - メチルエチル) フェニル)

- 2 - [9H-フルオレン-9-イル[(プロピルアミノ)カルボニル]アミノ]アセトアミド

実施例80の操作において実施例70の生成物の代わりに適当量の実施例77の生成物をそしてエチルイソシアナートアセテートの代わりに適当量のプロピルイソシアネートを置換して、実施例80の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：0.73g (68%)。

元素分析値 (C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

計算値： 76.98    7.71    8.69

実測値： 76.63    7.79    8.47

IR(KBr) 3278, 2966, 1736, 1719, 1636, 1539, 1452, 1230, 997, 701 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 88

N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[9H-フルオレン-9-イル[(フェニルアミノ)カルボニル]アミノ]アセトアミド

実施例80の操作において実施例70の生成物の代わりに適当量の実施例77の生成物をそしてエ

(94%)。

元素分析値 (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

計算値： 78.58    7.18    8.09

実測値： 78.32    7.33    8.04

IR(KBr) 3352, 3349, 3296, 3286, 1655, 1647, 1639, 1601, 1519, 1515, 1451, 1306, 771, 698 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 90

N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(4-(ジメチルアミノ)フェニル)アミノ]チオキソメチル(フェニルメチル)アミノ)-アセトアミド

実施例80の操作において実施例70の生成物の代わりに適当量の実施例71の生成物をそしてエチルイソシアナートアセテートの代わりに適当量の4-ジメチルアミノフェニルイソチオシアネートを置換したところ標記化合物が得られた。全収量：0.84g (80%)。

元素分析値 (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Sとして)

チルイソシアナートアセテートの代わりに適当量のフェニルイソシアネートを置換して、実施例80の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：0.53g (68%)。

元素分析値 (C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

計算値： 78.89    6.81    8.12

実測値： 78.49    6.71    8.00

IR(KBr) 3290, 2963, 1683, 1674, 1669, 1642, 1540, 1500, 1446, 745 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 89

N - [2,6-ジエチルフェニル]-2-[(2,6-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル](ジフェニルメチル)アミノ]アセトアミド

実施例80の操作において実施例70の生成物の代わりに適当量の実施例75の生成物をそしてエチルイソシアナートアセテートの代わりに適当量の2,6-ジメチルフェニルイソシアネートを置換して、実施例80の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：0.98g

C %	H %	N %
-----	-----	-----

計算値： 71.68    7.62    11.15

実測値： 71.74    7.66    10.89

IR(KBr) 3247, 3226, 2959, 1683, 1663, 1473, 1338, 1209, 1200, 699 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 91

N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(4-(ジメチルアミノ)フェニル)アミノ]チオキソメチル(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]アセトアミド

実施例80の操作においてエチルイソシアナートアセテートの代わりに適当量の4-ジメチルアミノフェニルイソチオシアネートを置換して、実施例80の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：1.15g (70%)。

元素分析値 (C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Sとして)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

計算値： 74.96    7.48    9.45

実測値： 74.93    7.49    9.08

IR(KBr) 3256, 2962, 1665, 1538, 1523,

1180 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 92

N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(ジフェニルメチル)-[(4-メトキシフェニル)アミノ]チオキソメチル]アミノ)アセトアミド

実施例80の操作においてエチルイソシアナートアセテートの代わりに適当量の4-メトキシフェニルイソチオシアネットをそして実施例70の生成物の代わりに適当量の実施例4の生成物を置換して、実施例80の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：1.69g (80%)。

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Sとして)

C %	H %	N %
計算値： 74.30	6.95	7.43
実測値： 73.66	6.83	7.09

IR(KBr) 2964, 1662, 1513, 1497, 1361, 702 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 93

(ジフェニルメチル)-2-メトキシベンズアミド

EtOAc 100mL中における実施例4の生成物1.50gおよび過剰のトリエチルアミンの混合物に2-メトキシベンゾイルクロライド(0.65g)を加えた。反応混合物を室温で2日間放置し、ついで濃縮乾固し、残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 250mL中に溶解し、有機溶液を希硫酸、ブライン、炭酸カリウム溶液およびブラインで洗浄した。この溶液をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、沪過しついで濃縮して油状物を得、それを1/1、ヘキサン/EtOAcの添加で結晶化して標記化合物を得た。全収量：1.53g (76%)。

元素分析値 (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として)

C %	H %	N %
計算値： 78.62	7.16	5.24
実測値： 77.39	7.21	4.73

IR(KBr) 3272, 2962, 1615, 1601, 1463, 1245, 752 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 95

N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(4-(ジメチルアミノ)フェニル)チオキソメチル] (ジフェニルメチル)アミノ)アセトアミド

実施例80の操作においてエチルイソシアナートアセテートの代わりに適当量の4-ジメチルアミノフェニルイソチオシアネットをそして実施例70の生成物の代わりに適当量の実施例4の生成物を置換して、実施例80の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：0.38g (33%)。

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Sとして)

C %	H %	N %
計算値： 74.70	7.31	9.68
実測値： 73.62	7.28	9.06

IR(KBr) 3356, 2963, 1660, 1521, 1466, 1359, 1221, 703 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 94

N - [2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル] - N -

4 - [(2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル) (ジフェニルメチル)アミノ]カルボニル] 安息香酸メチルエステル

実施例94の操作において2-メトキシベンゾイルクロライドの代わりに適当量の4-メトキシカルボニルベンゾイルクロライドを置換して、実施例94の一般的操作に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：1.82g (86%)。

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として)

C %	H %	N %
計算値： 76.84	6.81	4.98
実測値： 75.81	6.68	4.56

IR(KBr) 3359, 2964, 1725, 1689, 1635, 1505, 1435, 1277, 743 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 96

N - [2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル] - N - (ジフェニルメチル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例94の操作において2-メトキシベンゾイルクロライドの代わりに適当量の2-トリフルオロメチルベンゾイルクロライドを置換して、実施例94の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：1.77g (82%)。

元素分析値 (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>として)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

計算値： 73.41    6.16    4.89

実測値： 73.39    6.23    4.89

IR(KBr) 3435, 2967, 2928, 1683, 1630, 1508, 1399, 1315, 1171, 755 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 97

N - [2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2-オキソエチル] - N - (ジフェニルメチル) - 2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフルオロブタンアミド

実施例79の操作において実施例5の生成物の代わりに適当量の実施例4の生成物をそして無水酢酸の代わりに適当量の無水ヘプタフルオロ醋酸を置換して、実施例79の一般的手法に

C %	H %	N %
-----	-----	-----

計算値： 74.29    6.42    7.64

実測値： 74.28    6.38    7.36

IR(KBr) 3352, 2965, 1684, 1637, 1523, 1507, 1352, 1313, 862, 701 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 99

N - [2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2-オキソエチル] - N - (ジフェニルメチル) - 2,5-ジメトキシベンズアミド

実施例94の操作において2-メトキシベンゾイルクロライドの代わりに適当量の2,6-ジメトキシベンゾイルクロライドを置換して、実施例94の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：1.69g (80%)。

元素分析値 (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

計算値： 76.57    7.14    4.96

実測値： 76.72    7.14    4.65

IR(KBr) 3392, 2967, 1680, 1653, 1641,

従ったところ標記化合物が得られた。全収量：1.33g (59%)。

元素分析値 (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

計算値： 62.41    5.24    4.70

実測値： 61.72    5.11    4.27

IR(KBr) 3340, 1703, 1687, 1659, 1497, 1232, 1217, 700 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 98

N - [2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2-オキソエチル] - N - (ジフェニルメチル) - 4-ニトロベンズアミド

実施例94の操作において2-メトキシベンゾイルクロライドの代わりに適当量の4-ニトロベンゾイルクロライドを置換して、実施例94の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：1.60g (78%)。

元素分析値 (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として)

1500, 1432, 1222, 1038, 749 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 100

N - [2 - [(2,6-ジエチルフェニル)アミノ] - 2-オキソエチル] - N - (ジフェニルメチル)ベンズアミド

実施例94の操作において実施例4の生成物の代わりに適当量の実施例75の生成物をそして2-メトキシベンゾイルクロライドの代わりに適当量の2,5-ジメトキシベンゾイルクロライドを置換して、実施例94の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：0.35g (51%)。

元素分析値 (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

計算値： 80.64    6.66    5.88

実測値： 80.29    6.66    5.79

IR(KBr) 3304, 3029, 2966, 1695, 1672, 1640, 1601, 1539, 1521, 1448, 1223, 752, 740 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 101

4 - [(2 - [(2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2 - オキソエチル] - (2,2 - ジフェニルエチル)アミノ] - 4 - オキソブタン酸

実施例 78 の操作において実施例 71 の生成物の代わりに適当量の実施例 70 の生成物を置換して、実施例 78 の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量 : 0.74g (79%)。

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

計算値 : 74.68 7.44 5.44

実測値 : 72.45 7.40 4.99

IR(KBr) 3271, 3264, 2962, 1721, 1702, 1696, 1652, 1637, 1451, 1178, 701 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 102

N - [2 - [(2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2 - オキソエチル] - N - (9H - フルオレン - 9 - イル)ベンズアミド

実施例 94 の操作において実施例 4 の生成物の

濃縮して白色固体を得た。この固体を、溶離剤としてヘキサン/EtOAc, 1/1を用いるシリカゲル (70~230メッシュ) でのクロマトグラフィーにより精製した。生成物は白色固体として得られた。全収量 : 0.33g (36%)。

元素分析値 (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>Oとして)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

計算値 : 81.12 8.27 6.75

実測値 : 80.94 8.36 6.40

IR(KBr) 3317, 2966, 2833, 1667, 1494, 1486, 1473, 702 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 104

N - [2 - [(2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2 - オキソエチル] - N - (フェニルメチル)グリシン、エチルエステル

実施例 103 の操作においてベンジルプロマイドの代わりに適当量のプロモ酢酸エチルエステルを置換して、実施例 103 の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量 :

代わりに適当量の実施例 77 の生成物をそして 2 - メトキシベンゾイルクロライドの代わりに適当量のベンゾイルクロライドを置換して、実施例 94 の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量 : 0.56g (76%)。

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

計算値 : 81.24 6.82 5.57

実測値 : 80.54 6.95 5.17

IR(KBr) 3357, 2936, 1691, 1631, 1601, 1501, 1453, 1399, 1217, 750, 742 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 103

N - [2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル] - 2 - [(ビス(フェニルメチル)アミノ)アセトアミド]

実施例 71 の生成物 (0.72g) をベンジルプロマイド 0.42g 並びに EtOAc 50mL 中の過剰トリエチルアミンと混合し、次に蒸気浴上で 2 時間加熱した。反応混合物を濃縮乾固し、残留物を EtOAc 中に取り入れ、その溶液を沪過しついで

0.64g (50%)。

元素分析値 (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

計算値 : 73.14 8.35 6.82

実測値 : 73.17 8.47 6.55

IR(KBr) 3277, 2967, 1730, 1678, 1496, 1204, 799 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 105

2 - [(2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2 - オキソエチル] - (9H - フルオレン - 9 - イル)カルバミン酸、フェニルエステル

実施例 94 の操作において実施例 4 の生成物の代わりに適当量の実施例 77 の生成物をそして 2 - メトキシベンゾイルクロライドの代わりに適当量のフェノキシカルボニルクロライドを置換して、実施例 94 の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量 : 0.94g (82%)。

元素分析値 (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

計算値 : 78.74 6.61 5.40

実測値 : 78.87 6.70 5.30

IR(KBr) 3313, 1714, 1701, 1685, 1653, 1507, 1442, 1383, 1202, 744 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 106

N - (2,6-ジエチルフェニル)-2-[(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-アミノ]チオキソメチル] (ジフェニルメチル)アミノ]アセトアミド

実施例 80 の操作においてエチルイソシアナートアセテートの代わりに適当量の 4-ジメチルアミノフェニルイソチオシアネットをそして実施例 70 の生成物の代わりに適当量の実施例 4 の生成物を置換して、実施例 80 の一般的な手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量 : 0.68g (62%)。

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Sとして)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

計算値 : 74.15 6.95 10.17

実測値 : 76.21 6.98 8.98

IR(KBr) 3233, 1652, 1539, 1522, 1509, 1362, 702 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 107

1,1-ジメチルエチル-2-[2,6-ビス-(1-メチルエチル)フェニル]-アミノ]-2-オキソエチル]カルバメート

N - boc - O - ベンジル - (L) - チロシンの代わりに適当量の N - boc - グリシンを使用する以外は実施例 20 の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 130~135°C.

#### 実施例 108

(S)-N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-α-[(フェニルメチル)-アミノ]ベンゼンプロパンアミド

トルエン (100mL) 中に溶解した (S)-α-アミノ-N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) ベンゼンプロパンアミド (1.0g, 3.1ミ

リモル) およびベンズアルデヒド (0.33g, 3.1ミリモル) の溶液を還流下で水の共沸除去を行いながら 1 時間加熱し、ついで 25°C に冷却した。得られた溶液にラネーニッケル 1 当量を加え、得られたスラリーを水素 (53psi) 下で 25°C において 82 分間激しく振とうした。得られたスラリーを沪過し、沪液を濃縮した。得られた油状物をエーテル / ヘキサン (1 : 1) で摩碎し、得られた沈殿を沪過により集めて標記化合物 0.27g (21%) を得た。mp 120~124°C.

#### 実施例 109

(S)-N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-4-(フェニルメトキシ)-α-[(フェニルメチル)アミノ]ベンゼンプロパンアミド

トルエン中に溶解した (S)-α-アミノ-4-(フェニルメトキシ)-N - (2,4,6-トリフルオロフェニル) ベンゼンプロパンアミド (1.0g, 2.3ミリモル) およびベンズアルデヒド (0.25g, 2.3ミリモル) の溶液を還流下で水の共沸除去を

行いながら 1 時間加熱した。得られた溶液を 25°C に冷却し、次にメタノール (30mL) および過剰の水素化ホウ素ナトリウムを加え、得られたスラリーを 25°C で 2 時間攪拌した。得られた混合物に 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 水溶液 (約 10mL) を加え、得られた混合物を再び 25°C で 1 時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチル (200mL) で希釈し、水 (2 × 100mL)、ブライン (1 × 100mL) で洗浄しついで乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) そして濃縮した。得られた油状物をエーテル : ヘキサン (1 : 1) で摩碎し、得られた沈殿を沪過により集めて標記化合物 0.11g (9.1%) を得た。mp 127~129°C.

#### 実施例 110

(±)-1,1-ジメチルエチル-[(2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソ-1-フェニルメチル)エチル]メチルカルバメート

N - boc - O - ベンジル - (L) - チロシンの代わりに適当量の (±)-N - boc - N - メチルフェニルアラニンを使用する以外は実施例 20 の

方法を用いて標記化合物を製造した。mp 90~92°C。

元素分析値 (C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>として)

	C %	H %	N %
計算値：	73.94	8.73	6.39
実測値：	73.92	8.52	6.20

#### 実施例 111

(S)-1,1-ジメチルエチル-[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)-フェニル)アミノ]-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチル]メチルカルバメート

N-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりに適当量の(S)-N-boc-N-メチルフェニルアラニンを使用する以外は実施例20の方法を用いて標記化合物を油状物として製造した。  
<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51(s, 1H), 7.2(m, 8H), 5.07(dd, 1H), 3.43(dd, 1H), 2.98(dd, 1H), 2.90(s, 3H), 2.76(m, 2H), 1.48(s, 9H), 1.08(d, 6H)および1.04(d, 6H)。

#### 実施例 112

記化合物を製造した。mp 118.5~121.5°C。

#### 実施例 114

(S)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(ジフェニルメチル)アミノ]プロパンアミド

アセトニトリル(100mL)中に溶解した(S)-2-アミノ-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]プロパンアミド(5.0g, 20ミリモル)、ベンズヒドリルプロマイド(5.0g, 20ミリモル)およびトリエチルアミン(2.8mL, 20ミリモル)の溶液を還流下で5時間加熱した。得られた溶液を25°Cに冷却しついで真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチル(300mL)中に取り入れ、水(1×100mL)およびブライン(1×100mL)で洗浄し次に乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)そして真空中で濃縮した。得られた固体物をエーテル/ヘキサンから再結晶して標記化合物4.77g(57.1%)を微細な白色針状結晶として得た。mp 134~138.5°C。

#### 実施例 115

(S)-[1-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]カルボニル]-3-フェニルプロピル]-カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル

N-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりに適当量の(S)-N-boc-α-アミノ-4-フェニルブタン酸を使用する以外は実施例20の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 193~197°C。

#### 実施例 113

(S)-2-アミノ-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]プロパンアミド

(S)-1,1-ジメチルエチル-[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソ-1-(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル]エチル]カルバメートの代わりに適当量の(S)-[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-1-メチルエチル]カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステルを使用する以外は実施例22の方法を用いて標

(S)-N-[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-1-メチル-2-オキソエチル]-α-フェニルベンゼンアセトアミド

THF(20mL)中に溶解した(S)-2-アミノ-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]プロパンアミド(1.0g, 4.0ミリモル)およびトリエチルアミン(0.56mL, 4.0ミリモル)の冷却(0°C)溶液に、THF(5mL)中におけるジフェニルアセチルクロライド(0.93g, 4.0ミリモル)の溶液をピベットで滴加した。氷浴を除去し、得られたスラリーを25°Cで1時間搅拌した。得られたスラリーをジクロロメタン(200mL)、1N HCl(2×65mL)、ブライン(1×69mL)、飽和炭酸水素ナトリウム(1×65mL)および再びブライン(1×65mL)で洗浄しついで乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)そして真空中で濃縮した。得られた固体物を酢酸エチルから再結晶して標記化合物1.36g(76.3%)を白色固体物として得た。mp 264~265.5°C。

#### 実施例 116

(S)-[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]アミノ]-2-オキソ-1-[(4-(フェニルメトキシ)フェニル]メチル]エチル]カルバミン酸、メチルエステル

THF(125mL)中に溶解した(S)-α-アミノ-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミド(4.50g、10.5ミリモル)およびトリエチルアミン(1.75mL、12.5ミリモル)の冷却(0°C)溶液にメチルクロロホルムート(0.97mL、12.5ミリモル)を加えた。得られたスラリーを0°Cで1時間搅拌し次に沪過し、沪液を濃縮した。残留物を酢酸エチル(300mL)中に取り入れ、水(1×100mL)、飽和炭酸水素ナトリウム(1×100mL)およびブライイン(1×100mL)で洗浄しついで乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)そして真空中で濃縮した。得られた固体物を酢酸エチルから再結晶して標記化合物3.0g(59%)を得た。mp 179~182°C。

## 実施例 117

(S)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル-α-[(ジフェニルメチル)アミノ]-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミド

(S)-2-アミノ-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]プロパンアミドの代わりに適当量の(S)-α-アミノ-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミドを使用する以外は実施例114の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 148.5~150°C。

## 実施例 119

(S)-[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]アミノ]-1-メチル-2-オキソエチル]メチルカルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル

N-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりに適当量のN-boc-N-メチル-(L)-アラニンを使用する以外は実施例20の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 108~110°C。

ニル]-α-(ジメチルアミノ)-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミド

エタノール(100mL)中に溶解した(S)-α-アミノ-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミド(3.0g、7.0ミリモル)、30%ホルムアルデヒド水溶液(2.1mL、21ミリモル)および水素化シアノホウ素ナトリウム(0.88g、14ミリモル)の溶液を室温で3時間搅拌し次にインジケーターとしてプロモクレゾールグリーンを用いて、1.0N HCl水溶液を加えることにより青~緑の終点に維持した。得られた混合物を濃縮した。残留物を酢酸エチル(300mL)中に取り入れ、飽和炭酸水素ナトリウム(1×100mL)、ブライイン(1×100mL)で洗浄しついで乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)そして真空中で濃縮した。得られた油状物をエーテル/ヘキサンで摩碎することにより結晶化して標記化合物2.3g(72%)を得た。mp 103~107°C。

## 実施例 118

## 実施例 120

(S)-[2-オキソ-1-[(4-(フェニルメトキシ)フェニル]メチル]-2-[(2,4,6-トリメトキシフェニル)アミノ]エチル]カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル

2,6-ジイソプロピルアニリンの代わりに2,4,6-トリメトキシアニリン塩酸塩およびトリエチルアミンの混合物の適当量を使用する以外は実施例20の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 89~95°C。

## 実施例 121

(S)-[1-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-オキソ-2-[(2,4,6-トリメトキシフェニル)アミノ]エチル]カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル

N-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりに適当量のN-boc-(L)-トリプトファンをそして2,6-ジイソプロピルアニリンの代わりに2,4,6-トリメトキシアニリン塩酸塩およびトリエチルアミンの混合物を使用する以外は

実施例20の方法を用いて標記化合物を製造した。  
mp 89.5~97.5°C.

## 実施例 122

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(2-ナフタルエニル)フェニルメチル]アミノアセトアミド

トルエン(10ml)中に溶解したトリエチルアミン(0.6ml、4.2ミリモル)およびアミノ(2-ナフチル)フェニルメタン(1.0g、4.2ミリモル)の溶液にN-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-プロモアセトアミド(1.1g、3.4ミリモル)を加えた。この混合物を還流下で3時間加熱した。冷却しついで沪過した後に、沪液を濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(3:7 酢酸エチル/ヘキサン)により白色の泡状物1.4gを得、それを再結晶(酢酸エチル/ヘキサン)して生成物1.0g(69%)を白色固体として得た。mp 146~148°C.  
IR(KBr) 3248, 2962, 1656, 1507, 1493, 1452, 816, 747, 701 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノ(4-メトキシフェニル)フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 117~118°C.

## 実施例 125

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(フェニル-(2-チエニル)メチル)アミノアセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノフェニル(2-チエニル)メタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 164~166°C.

## 実施例 126

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(フェニル(2-ビリジニル)メチル)アミノアセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノフェニル(2-ビリジニル)メタンを使用する以外は実施例122の方法を用

<sup>δ</sup> 8.61(s,1H), 7.90-7.77(m,4H), 7.50-7.15(m,11H), 5.12(s,1H), 3.56(s,2H), 3.02(m,2H), 2.48(brs,1H), 1.20(d,12H).

元素分析値(C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>Oとして)

	C %	H %	N %
計算値:	82.63	7.60	6.22
実測値:	82.32	7.63	5.98

## 実施例 123

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(4-ブロモフェニル)フェニルメチル]アミノアセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノ(4-ブロモフェニル)フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 154~155°C.

## 実施例 124

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(4-メトキシフェニル)フェニルメチル]アミノアセトアミド

いて標記化合物を製造した。mp 135~136°C.

## 実施例 127

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(1-ナフタルエニル)フェニルメチル]アミノアセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノ(1-ナフチル)フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 149~151°C.

## 実施例 128

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(ビス(2-ビリジニル)メチル)アミノアセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノ-ビス(2-ビリジニル)メタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 134~135°C.

## 実施例 129

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(4-(ジメチルアミノ)フェニル)アミノアセトアミド

ニル] フェニルメチル] アミノアセトアミド  
アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノ(4-(ジメチルアミノ)フェニル] フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。  
mp 116~117°C。

## 実施例 130

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(4-ヒドロキシフェニル)フェニルメチル]アミノアセトアミド  
アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノ(4-ヒドロキシフェニル)フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 116~117°C。

## 実施例 131

(S)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(1-[(1-ナフタレンイル)エチル]アミノ)アセトアミド  
アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代

て標記化合物を製造した。mp 119~120°C。  
(α)<sub>D</sub><sup>25</sup> = +34 (1.1%, CHCl<sub>3</sub>)。

## 実施例 134

(S)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(1-フェニルエチル)アミノ]アセトアミド  
アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代

わりに適当量の(S)-α-メチルベンジルアミンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 120~121°C.  
(α)<sub>D</sub><sup>25</sup> = -36 (1%, CHCl<sub>3</sub>)。

## 実施例 135

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(1-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノアセトアミド  
アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代

わりに適当量の1-(2-メトキシフェニル)エチルアミンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 68~70°C。

## 実施例 136

わりに適当量の(S)-1-(1-ナフチル)エチルアミンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 154~155°C.  
(α)<sub>D</sub><sup>25</sup> = -8.6°C (1.08%, CHCl<sub>3</sub>)。

## 実施例 132

(R)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(1-[(1-ナフタレンイル)エチル]アミノ)アセトアミド  
アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代

わりに適当量の(R)-1-(1-ナフチル)エチルアミンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 153~155°C.  
(α)<sub>D</sub><sup>25</sup> = +8.8 (1.0%, CHCl<sub>3</sub>)。

## 実施例 133

(R)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(1-フェニルエチル)アミノ]アセトアミド  
アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代

わりに適当量の(R)-α-メチルベンジルアミンを使用する以外は実施例122の方法を用い

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(1-(2-ピリジニル)エチル]アミノアセトアミド  
アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代

わりに適当量の1-(2-ピリジニル)エチルアミンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 99~101°C。

## 実施例 137

N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(ビス(4-クロロフェニル)メチル]アミノ]アセトアミド  
アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代

わりに適当量のアミノ-ビス(4-クロロフェニル)メタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 180~181°C。

## 実施例 138

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(4-フルオロフェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド  
アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代

りに適当量のアミノ(4-フルオロフェニル)フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 161°C。

## 実施例 139

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(2-メトキシフェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノ(2-メトキシフェニル)フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 133~134°C。

## 実施例 140

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(4-メチルフェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノ(4-メチルフェニル)フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 165~

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(3-メチルフェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノ(3-メチルフェニル)フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 119~120°C。

## 実施例 144

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(2-クロロフェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノ(2-クロロフェニル)フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 119~121°C。

## 実施例 145

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(2-メチルフェニル)フェニル]

166°C。

## 実施例 141

N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)アミノ]アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノ-ビス(4-フルオロフェニル)メタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 150~151°C。

## 実施例 142

N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(ビス(4-メトキシフェニル)メチル)アミノ]アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノ-ビス(4-メトキシフェニル)メタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 84~85°C。

## 実施例 143

メチル]アミノ]アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノ(2-メチルフェニル)フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 163~164°C。

## 実施例 146

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(4-ニトロフェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノ(4-ニトロフェニル)フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 177~179°C。

## 実施例 147

N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(ビス(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)アミノ]アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代

わりに適当量のアミノービス[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 144~145°C。

## 実施例 148

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(3,5-ジメトキシフェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノ(3,5-ジメトキシフェニル)フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 111~112°C。

## 実施例 149

(±)-3-[(2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]アミノ)-2-オキソエチル]アミノ]フェニルメチル]安息香酸メチルエステル

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量の3-(アミノフェニルメチル)

テル

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量の4-(アミノフェニルメチル)安息香酸エチルエステルを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 139~140°C。

## 実施例 153

(±)-4-[(2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]アミノ)-2-オキソエチル]アミノ]フェニルメチル]安息香酸

実施例152の生成物をメタノール水溶液中でNaOHにより加水分解して標記化合物を製造した。mp 245~246°C。

## 実施例 154

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(3,5-ジメトキシフェニル)(2-メチルフェニル)メチル]アミノ]アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノ(3,5-ジメトキシフェニ

安息香酸メチルエステルを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 131~132°C。

## 実施例 150

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド

実施例149の生成物をLiAlH<sub>4</sub>により室温で還元して標記化合物を製造した。mp 57~62°C。

## 実施例 151

(±)-3-[(2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]アミノ)-2-オキソエチル]アミノ]フェニルメチル]安息香酸

実施例149の生成物をメタノール水溶液中でNaOHにより加水分解して標記化合物を製造した。mp 190~191°C。

## 実施例 152

(±)-4-[(2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]アミノ)-2-オキソエチル]アミノ]フェニルメチル]安息香酸エチルエス

タル](2-メチルフェニル)メタンの代わりに実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 138~139°C。

## 実施例 155

(±)-2-[(アセチル[(3,5-ジメトキシフェニル)(2-メチルフェニル)-メチル]アミノ)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]アセトアミド

トルエン(20mL)中に溶解した(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(3,5-ジメトキシ)(2-メチルフェニル)メチル]アミノ]アセトアミド(0.48g、1.0ミリモル)およびトリエチルアミン(0.1g、1.0ミリモル)の十分に搅拌した溶液にアセチルクロライド(0.08g、1.0ミリモル)を加えた。得られたスラリーを30分搅拌しついで沪過した。それを酢酸エチル(50mL)で希釈し、ブライン(1×50mL)、飽和炭酸水素ナトリウム(1×50mL)および再びブライン(1×50mL)で洗浄しついで乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)そして濃縮した。シリカゲル(1:1、

酢酸エチル／ヘキサン)でのフラッシュクロマトグラフィーにより白色固体物0.45gを得、それを酢酸エチル／ヘキサンから再結晶して生成物0.33g(64%)を得た。mp 142~145°C。

## 実施例 156

N - [2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル] - (±) - [(2,2 - ジフェニルエチル)アミノ]ベンゼンアセトアミド

実施例39、工程2の操作においてベンジルアミンの代わりに適当量の2,2 - ジフェニルエチルアミンを置換して、実施例39の一般的手法に従うことにより標記化合物が得られた。mp 174~176°C。

## 実施例 157

N - [2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル] - (±) - [(2 - フェニルエチル)アミノ]ベンゼンアセトアミド

実施例39、工程2の操作においてベンジルアミンの代わりに適当量のフェニルエチルアミンを置換して、実施例39の一般的手法に従う

冷水、飽和炭酸水素ナトリウム、再び水および最後にヘキサンで洗浄した。それを40°Cで真空乾燥して標記化合物14.5g(86%)を白色固体物として得た。<sup>1</sup>H NMRは標記化合物に一致した。

実施例159の操作においてプロモアセチルブロマイドの代わりに適当量のα - プロモフェニルアセチルブロマイドを置換して、実施例159の一般的手法に従うことによりN - [2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル] - 2 - プロモフェニルアセトアミドが得られた。

ことにより標記化合物が得られた。mp 120~123°C。

## 実施例 158

N - [2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル] - (±) - (ヘキシリアミノ)ベンゼンアセトアミド

実施例39、工程2の操作においてベンジルアミンの代わりに適当量のヘキシリアミンを置換して、実施例39の一般的手法に従うことにより標記化合物が得られた。mp 110~112°C。

## 実施例 159

N - [2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル] - 2 - プロモアセトアミド

酢酸ナトリウム(15.3g、112.8ミリモル)を含有するアセトン(25mL)および水(25mL)中に溶解した2,6 - ジイソプロピルアニリン(10.0g、56.4ミリモル)の十分に搅拌した氷冷溶液にプロモアセチルブロマイド(17.0g、84.6ミリモル)を滴加した。反応混合物を室温で1時間搅拌ついで水(100mL)で希釈した。生成物を汎過し、

特許出願人 ワーナーランパート・コンパニー

代理人 弁理士 高木千

外2名



高木千

外2名

## 第1頁の続き

②Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	府内整理番号
A 61 K 31/19		7252-4C
31/235		7252-4C
31/27		7252-4C
31/405	ADN	7475-4C
C 07 C 237/06		7106-4H
237/08		7106-4H
237/12		7106-4H
C 07 D 209/20		7252-4C
213/40		7019-4C

優先権主張 ②1990年7月30日③米国(US)④557,204

②発明者 ウィリアム・ハワー	アメリカ合衆国ミシガン州(48104)アンアーバー、グラ
ド・ロアーク	ツドストーンアベニュー2810
②発明者 アイラ・サー・カー	アメリカ合衆国ミシガン州(48105)アンアーバー、チャ
	ーターブレイス3615

## 手続補正書

## 7.補正の内容

平成2年11月19日

特許庁長官 植松 錠 股

1) 特許請求の範囲を別紙のとおり補正します。

## 1.事件の表示

平成2年特許願第226830号

2) 第58頁第1行の「二重結合を有する」を「二重結合を有する、1~20個の炭素原子を有する」と  
補正します。

## 2.発明の名称

以上

A C A T 阻害剤

## 3.補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 アメリカ合衆国ニュージャージー州(07950)モーリス  
プレインズ、ティバーロード201

名称 ワーナーランパート・コンパニー

## 4.代理人

住所 東京都千代田区麹町3丁目2番地(相互第一ビル)  
電話 (261) 2022

氏名 (9173) 高木千

審査官  
(外2名)  
方式査  
吉川

## 5.補正命令の日付(自発)

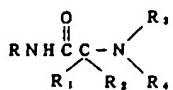
## 6.補正の対象

明細書の特許請求の範囲および発明の  
詳細な説明の欄

特許庁

## 2. 特許請求の範囲

## 1) 式



(式中、Rは

(a) フェニル( $\text{CH}_3$ )<sub>n</sub>- (ここでnは0~2であり、フェニル環は置換されていないかまたは下記の基：

1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、

1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、

フェノキシ、

ヒドロキシ、

フッ素、

塩素、

臭素、

ニトロ、

トリフルオロメチル、

トリフルオロメチル、

-COOH、

-COOアルキル (ここでアルキルは1~4個の炭素原子を有する)、

-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> (ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は前述の定義を有する)

から選択される置換基1~3個で置換されている)

であり、

R<sub>1</sub>は

(a) 水素、または

(b) 1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル

であり、

R<sub>2</sub>は

(a) 水素、

(b) 1~20個の炭素原子を有し、飽和であるかまたは1~3個の二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖、

(c) p-フェニルメトキシベンジル、

-COOH、

-COOアルキル (ここでアルキルは1~4個の炭素原子を有する)、

-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> (ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は独立して水素であるかまたは1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルである)

から選択される置換基1~3個で置換されている)、

(b) 1-または2-ナフチル (これは置換されていないかまたは下記の基：

1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、

1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、

ヒドロキシ、

フッ素、

塩素、

臭素、

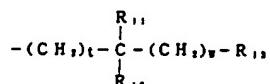
ニトロ、

(d) -CH<sub>2</sub>、

(e) -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、

(f) フェニル、1-または2-ナフチル (これは置換されていないかまたは1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ、ヒドロキシ、塩素、フッ素、臭素、トリフルオロメチルまたはアミノから選択される置換基1個または2個で置換されている)、

(g) 下記の基



(ここでtは0~4であり；wは0~4であるが、ただし t および w の合計は5より大きくはなく；R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は独立して水素または1~6個の炭素原子を有するアルキルから選択されるか、またはR<sub>11</sub>が水素

である場合には  $R_1$  は  $R_2$  で定義する基から選択されることができ；そして  $R_2$  は 1 ～ 3 個の窒素、酸素または硫黄原子を有する芳香族単環状複素環式基、フェニル、1- または 2-ナフチル、または 1 ～ 6 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、1 ～ 6 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、フェノキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ニトロ、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、 $-COOH$ 、 $COO$ アルキル（ここでアルキルは 1 ～ 4 個の炭素原子を有していて、直鎖状または分枝鎖状である）、 $-NR_1R_2$ （ここで  $R_1$  および  $R_2$  は前述の定義を有する）または $-CH_2NR_1R_2$ （ここで  $R_1$  および  $R_2$  は前述の定義を有する）から選択される置換基 1 ～ 3 個で置換されたフェニル、1- または 2-ナフチルである】

であるか、または

(h)  $R_1$  および  $R_2$  はそれらが結合している炭素

1 ～ 6 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、  
ヒドロキシ、  
ベンジルオキシ、  
フッ素、  
塩素、  
臭素、  
ニトロ、  
トリフルオロメチル、  
 $-NH-COCH_3$ 、  
 $-CONH_2$ 、  
 $-COOH$ 、  
 $-COO$ アルキル（ここでアルキルは 1 ～ 4 個の炭素原子を有していて、直鎖状または分枝鎖状である）、  
 $-CH_2COOH$ 、  
 $-CH_2CONH_2$ 、  
 $-NR_1R_2$ （ここで  $R_1$  および  $R_2$  は独立して水素であるか、またはアルキル基の末端炭素が  $OR_1$  基（ここで  $R_1$  は水素、1 ～ 6 個の炭素

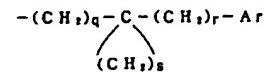
原子と一緒にになって 3 ～ 7 個の炭素原子を有する飽和炭素環式環を形成し、

$R_1$  は

(a) 水素、

(b) 1 ～ 20 個の炭素原子を有し、飽和であるかまたは 1 ～ 3 の二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖、

(c) 下記の基



（ここで  $q$  は 0 ～ 3 であり、 $r$  は 0 ～ 2 であり； $s$  は 2 ～ 6 であり、そして Ar は

フェニル、

1- または 2-ナフチル、

フェニルまたは 1- もしくは 2-ナフチル（これは下記の基：

1 ～ 6 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、

原子を有するアルキル、2 ～ 5 個の炭素原子を有するアルカノイルまたはベンゾイルである）で場合により置換されている 1 ～ 6 個の炭素原子を有するアルキルであるか、または  $R_1$  および  $R_2$  はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、場合により酸素原子または $-NR_1$ （ここで  $R_1$  は前述の定義を有する）によって中断された 5- または 6-員環を形成する）、

$-CH_2NR_1R_2$ （ここで  $R_1$  および  $R_2$  は前述の定義を有する）、

$-CH_2OR_1$ （ここで  $R_1$  は前述の定義を有する）、

$-COO-$ アルキル（ここでアルキルは 1 ～ 6 個の炭素からなっていて直鎖状または分枝鎖状であり、その末端炭素は場合により  $OR_1$  基または  $NR_1R_2$  基（ここで  $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  は前述の定義を有する）で置換されている）、

$-NH-(CH_2)-COO-$ アルキル（ここでアルキ

ルは1～4個の炭素原子を有していて、直鎖状または分枝鎖状である）、

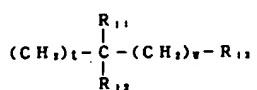
$-SO_2NR_1R_2$ （ここで $R_1$ および $R_2$ は前述の定義を有する）、

$-SO_2OR_1$ （ここで $R_1$ は前述の定義を有する）または

$-NH-SO_2R_1$ （ここで $R_1$ は1～4個の炭素原子を有するアルキルであるかまたはフェニルである）

で置換されている}である）、

(d) 下記の基



（ここで $t$ 、 $w$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ および $R_{13}$ は前述の定義を有する）、または

(e) 9-フルオレニル：塩素、フッ素もしくは臭素でモノ置換またはジ置換された9-フルオレニル；または1-、2-もしくは4-位が1～6個の炭素原子を有する直鎖

(d)  $-SO_2R_{11}$ （ここで $R_{11}$ はモルホリノ、フェニル、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルで置換されたフェニル、飽和されているかまたは1～3個の二重結合を有する、1～20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖である）、

(e)  $\begin{array}{c} S \\ || \\ -C-NHR_{11} \end{array}$ （ここで $R_{11}$ は飽和されているかまたは1～3個の二重結合を有する、1～20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖；フェニル $(CH_2)_x-$ （ここで $x$ は0～2であり、フェニル環は置換されていないかまたは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル、 $NR_1R_2$ （ここで $R_1$ および $R_2$ は前述の定義を有する）、 $-CH_2NR_1R_2$ （ここで $R_1$ および $R_2$ は前述の定義を有する）、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル

状または分枝鎖状のアルキル、1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、 $-COOH$ 、 $-COO$ アルキル（ここでアルキル基は直鎖状または分枝鎖状でありかつ1～6個の炭素原子を有する）または $-CONR_1R_2$ （ここで $R_1$ および $R_2$ は前述の定義を有する）でモノ置換された9-フルオレニル

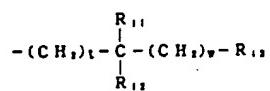
であり、

$R_1$ は

(a) 水素、

(b) 飽和されているかまたは1～3個の二重結合を有する、1～20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖、

(c) 下記の基

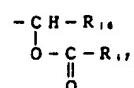


（ここで $t$ 、 $w$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ および $R_{13}$ は前述の定義を有する）、

シ、ジフェニルメチル、ニトロ、 $-(CH_2)_p-COOR_{12}$ （ここで $p$ は0、1または2でありそして $R_{12}$ は水素であるかまたは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルである）から選択される置換基1個または2個で置換されている）である）、

(f)  $-CO_2R_{11}$ （ここで $R_{11}$ は前述の定義を有する）、

(g)  $-COR_{11}$ （ここで $R_{11}$ は $R_{11}$ で定義した基から選択されるかまたは塩素、フッ素もしくは臭素から選択されるハロゲン原子1～7個で置換されている1～10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル；9-フルオレニルメチレン；ピロリジノ；または下記の基：



（ここで $R_{11}$ はフェニルであるか、または1

～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、フッ素、塩素または臭素から選択される1個または2個の基で置換されたフェニルでありそしてR<sub>11</sub>は1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の低級アルキルである)である)、



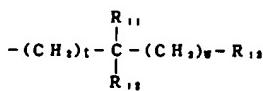
(h) -CNHR<sub>12</sub> (ここでR<sub>12</sub>は前述の定義を有する)、

(i) またはR<sub>13</sub>は水素もしくは1～4個の炭素原子を有する飽和直鎖炭化水素鎖でありそしてR<sub>13</sub>はトリチルである、

(j) 9-フルオレニル; またはフッ素、塩素、臭素、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、-NHCOアルキルまたは-CO<sub>2</sub>アルキル (ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有していて、直鎖状または分枝鎖状である)から選択される置換基1～3個で置換されている9-フルオレニル、

を示す場合にはR<sub>11</sub>はR<sub>13</sub>と同じ意味ではなく; そしてR<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>は同時に置換された9-フルオレニルではない)。

- 2) R<sub>11</sub>が水素である請求項1記載の化合物。
- 3) R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>のうちの2個が水素である請求項1記載の化合物。
- 4) R<sub>11</sub>が下記の基



である請求項3記載の化合物。

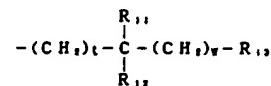
- 5) R<sub>11</sub>がフェニルであるか、または1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、フェノキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ニトロ、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、-COOH、-COOアルキル (ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有して、直鎖状または分枝鎖状である)、-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> (ここでR<sub>14</sub>およびR<sub>15</sub>は

(k) フェニル; または1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルコキシ、アミノまたはニトロから選択される置換基1個または2個で置換されたフェニル、または

(l) -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-COOR<sub>16</sub> (ここでpおよびR<sub>16</sub>は前述の定義を有する)、

である)

の化合物またはその薬学的に許容しうる塩 (ただしR<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>およびR<sub>14</sub>の各々は同時に水素ではなく; R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>およびR<sub>14</sub>の各々は同時に、飽和されているかまたは1～3個の二重結合を有する1～20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖ではなく; そしてR<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>の各々が基



水素であるかまたは1～4個の炭素原子を有するアルキル基である)または-CH<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> (ここでR<sub>14</sub>およびR<sub>15</sub>は前述の定義を有する)から選択される置換基1～3個で置換されたフェニルである請求項4記載の化合物。

#### 6) 下記の化合物:

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(ジフェニルメチル)アミノ]アセトアミド;

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)アミノ]アセトアミド;

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(ジフェニルメチル)アミノ]アセトアミド;

2-[(ジフェニルメチル)アミノ]-N-(2,4,6-トリメトキシ-フェニル)アセトアミド;

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-o-[(フェニルメチル)アミ

ノ】ベンゼンアセトアミド；

(±)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]プロパンアミド；

N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-アセトアミド；

N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(フェニルメチル)アミノ]アセトアミド；

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-[(ジフェニルメチル)アミノ]-アセトアミド；

N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(4-(ジメチルアミノ)フェニル)メチル]アミノ]アセトアミド；

N-(2,6-ジエチルフェニル)-2-[(ジフェニルメチル)アミノ]-アセトアミド；

2-[(ジフェニルメチル)アミノ]-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミ

-アミノ]アセトアミド；

N-(2,6-ジエチルフェニル)-2-[(2,6-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル]ジフェニルメチル)アミノ]アセトアミド；

N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(4-(ジメチルアミノ)フェニル)アミノ]チオキソメチル](2,2-ジフェニルエチル)アミノ]アセトアミド；

N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(ジフェニルメチル)-[(4-メトキシフェニル)アミノ]チオキソメチル)]-アミノ]アセトアミド；

N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(4-(ジメチルアミノ)フェニル)アミノ]チオキソメチル](ジフェニルメチル)アミノ]アセトアミド；

N-[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-N-(ジフェニルメチル)-2-メトキシ

ド；

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-[(ジフェニルメチル)アミノ]-アセトアミド；

2-[(アセチル(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)アミノ]-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]アセトアミド；

N-[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル](2,2-ジフェニルエチル)アミノ]カルボニル]-グリシン、エチルエステル；

2-[(アセチル[(4-(ジメチルアミノ)フェニル)メチル]アミノ]-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]アセトアミド；

N-[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-N-(フェニルメチル)アセトアミド；

N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-[(ジフェニルメチル)-[(2-メトキシフェニル)アミノ]カルボニル]

ベンゾアミド；

4-[(2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル]\_[ジフェニルメチル]アミノ]カルボニル]安息香酸メチルエステル；

N-[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-N-(ジフェニルメチル)-2-(トリフルオロメチル)-ベンゾアミド；

N-[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-N-(ジフェニルメチル)-2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフルオロブタンアミド；

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-[(N-(ジフェニルメチル)-N-(フェニルアミノ)カルボニル)アミノ]アセトアミド；

N-[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-N-(ジフェニルメチル)-4-ニトロベンゾアミド；

N - [2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2-オキソエチル] - N - (ジフェニルメチル) - 2,5-ジメトキシベンゾアミド;

N - [2 - [(2,6-ジエチルフェニル)アミノ] - 2-オキソエチル] - N - (ジフェニルメチル)ベンゾアミド;

4 - [(2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2-オキソエチル) - (2,2-ジフェニルエチル)アミノ] - 4-オキソ酢酸;

N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [ビス(フェニルメチル)アミノ]アセトアミド;

N - (2,6-ジエチルフェニル) - 2 - [(4 - (ジメチルアミノ) - フェニル)アミノ]チオキソメチル] (ジフェニルメチル)アミノ]アセトアミド;

(S)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - α - [(フェニルメチル)アミ

ノ]アセトアミド;

(S)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(1-フェニルエチル)アミノ]アセトアミド;

(±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(4-ヒドロキシフェニ

ル)フェニルメチル]アミノアセトアミド;

(±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(1-(2-メトキシフェニル)エチル)アミノ]アセトアミド;

N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(ビス(4-クロロフェニル)メチルアミノ]アセトアミド;

(±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(4-フルオロフェニ

ル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド;

(±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(2-メトキシフェニ

ル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド;

(S)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 4 - (フェニルメトキシ) - α - [(フェニルメチル)アミノ]ベンゼンプロパンアミド;

(S)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(ジフェニルメチル)アミノ]プロパンアミド;

(S)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - α - [(ジフェニルメチル)アミノ] - 4 - (フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミド;

(±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(4-メトキシフェニル)フェニルメチル]アミノアセトアミド;

(±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(4-(ジメチルアミノ)フェニル)フェニルメチル]アミノアセトアミド;

(R)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(1-フェニルエチル)アミノ]アセトアミド;

(±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(4-メチルフェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド;

N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)アミノ]アセトアミド;

N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(ビス(4-メトキシフェニル)メチル)アミノ]アセトアミド;

(±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(3-メチルフェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド;

(±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(2-クロロフェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド;

(±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(2-メチルフェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド;

(±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(4-ニトロ-フェニ

ル)フェニルメチル)アミノ)アセトアミド；

N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(ビス(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)アミノ]アセトアミド；

(±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(3,5-ジメトキシフェニル)フェニルメチル]アミノ)アセトアミド；

(±)-3 - [(2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2 - オキソエチル)アミノ]フェニルメチル]安息香酸メチルエステル；

(±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)フェニルメチル]アミノ)アセトアミド；

(±)-3 - [(2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2 - オキソエチル)アミノ]フェニルメチル]安

N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - (±)-[(2-フェニルエチル)アミノ]ベンゼンアセトアミド

である請求項5記載の化合物。

7) R<sub>11</sub>が1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル、1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルコキシ、フェノキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ニトロ、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、-COOH、-COOアルキル(ここでアルキルは1~4個の炭素原子を有し、直鎖状または分枝鎖状である)、-NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>(ここでR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>の各々は水素であるかまたは1~4個の炭素原子を有するアルキルである)または-CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>(ここでR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は前述の定義を有する)から選択される置換基1~3個で置換された1-または2-ナフチルである請求項4記載の化合物。

8) (±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(1-ナフタレニル)フ

息香酸；

(±)-4 - [(2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2 - オキソエチル)アミノ]フェニルメチル]安息香酸エチルエステル；

(±)-4 - [(2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2 - オキソエチル)アミノ]フェニルメチル]安息香酸；

(±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(3,5-ジメトキシフェニル)(2-メチルフェニル)メチル]アミノ)アセトアミド；

(±)-2 - [アセチル((3,5-ジメトキシフェニル)(2-メチルフェニル)メチル)アミノ] - N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]アセトアミド；

N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル](±)-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]ベンゼンアセトアミド；または

エニルメチル]アミノアセトアミド；

(S)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [1 - [(1-ナフタレニル)エチル]アミノ]アセトアミド；または

(R)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [1 - [(1-ナフタレニル)エチル]アミノ]アセトアミド  
である請求項7記載の化合物。

9) R<sub>11</sub>が窒素、酸素または硫黄原子の1~3個を有する芳香族單環状複素環式基である請求項4記載の化合物。

10) (±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(フェニル-(2-チエニル)メチル)アミノ]アセトアミド；

(±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(フェニル(2-ビリジニル)メチル)アミノ]アセトアミド；

(±)-N - [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル] - 2 - [(ビス(2-ビリジニル)メチル)アミノ]アセトアミド；

( $\pm$ ) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - [1 - (2 - ピリジニル)エチル] アミノアセトアミド；  
である請求項9記載の化合物。

11) R<sub>1</sub>が基-COR<sub>11</sub>(ここでR<sub>11</sub>は1～10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル；フェニル(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>(ここでxは0および2であり、フェニル環は置換されていないかまたは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル、NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>(ここでR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は前述の定義を有する)、-CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>(ここでR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は前述の定義を有する)、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>Ph(ここでbは0または1でありそしてPhはフェニルである)、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、ジフェニルメチル、ニトロ、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-COOR<sub>2</sub>。(ここでpは0、1または2でありそしてR<sub>2</sub>は水素であるかまたは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖

フェニル) -  $\alpha$  - [(3,3 - ジメチル - 1 - オキソブチル)アミノ] - 4 - (フェニルメトキシ) - ベンゼンプロパンアミド；

(S) -  $\alpha$  - [(3,3 - ジメチル - 1 - オキソブチル)アミノ] - 4 - フェニルメトキシ - N - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - ベンゼンプロパンアミド；

(S) -  $\alpha$  - N - (2,6 - ジイソプロピルフェニル) - ベンゼンプロパンアミド；

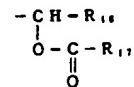
(S) -  $\alpha$  - (アセチルアミノ) - N - (2,6 - ジエチルフェニル) - ベンゼンプロパンアミド；

(S) -  $\alpha$  - (アセチルアミノ) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル) - フェニル) - ベンゼンプロパンアミド；

(S) -  $\alpha$  - (アセチルアミノ) - N - (2,6 - ジメチルフェニル) - ベンゼンプロパンアミド；

(S) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) -  $\alpha$  - [(4 - クロロ - 1 - オキ

状のアルキルである)から選択される置換基1個または2個で置換されている)；塩素、フッ素もしくは臭素から選択されるハログン原子1～7個で置換されている1～10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル；9 - フルオレニルメチレン；ビロリジノ；または下記の基



(ここでR<sub>11</sub>はフェニルであるか、または1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、フッ素、塩素または臭素から選択される1個または2個の基で置換されたフェニルでありそしてR<sub>11</sub>は1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の低級アルキルである)である請求項3記載の化合物。

12) 下記の化合物：

(S) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)

ソブチル)アミノ]ベンゼンプロパンアミド；

( $\pm$ ) -  $\alpha$  - (ベンゾイルアミノ) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル) - フェニル)ベンゼンプロパンアミド；

( $\pm$ ) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) -  $\alpha$  - [(1 - オキソフェニル)アミノ]ベンゼンプロパンアミド；

( $\pm$ ) - シス - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) -  $\alpha$  - (1 - オキソ - 9 - オクタデセニル)ベンゼンプロパンアミド；

2 - (アセチル(ジフェニルメチル)アミノ) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - アセトアミド；

N - (2 - [(2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2 - オキソエチル - N - (ジフェニルメチル) - ベンゾアミド；  
および

(S) - N - (2 - [(2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル)アミノ] - 1 - メチル -

2-オキソエチル] - α-フェニルベンゼンアセトアミド；  
である請求項11記載の化合物。

13) R<sub>4</sub>が基-CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>、(ここでR<sub>1</sub>は飽和されてい  
るかまたは1～3個の二重結合を有する、1  
～20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝  
鎖状の炭化水素鎖；フェニル(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-[ここで  
xは0～2であり、フェニル環は置換されて  
いないかまたは1～4個の炭素原子を有する  
直鎖状または分枝鎖状のアルキル基、塩素、  
臭素、フッ素、トリフルオロメチル、NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>  
(ここでR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は前述の定義を有する)、  
-CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>(ここでR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は前述の定義を  
有する)、1～4個の炭素原子を有する直鎖  
状または分枝鎖状のアルコキシ、ジフェニル  
メチル、ニトロ、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-COOR<sub>4</sub>、(ここでp  
は0、1または2でありそしそてR<sub>4</sub>は水素  
であるかまたは1～4個の炭素原子を有する  
直鎖状または分枝鎖状のアルキルである)から  
選択される置換基1個または2個で置換さ

(S)- (1,1-ジメチルエチル) (1-(1H-  
インドール-3-イルメチル) - 2-オキソ-  
-2-[2,4,6-トリフルオロフェニル]アミノ)エチル]-カルバメート；

(S)- [2- [(2,6-ビス(1-メチルエチル)  
フェニル]アミノ] - 2-オキソ-1-  
-フェニルエチル]カルバミン酸、フェニル  
メチルエステル；

(S)- [1- [(2,6-ビス(1-メチルエチル)  
フェニル]アミノ] - カルボニル]-  
3-(メチルチオ)プロピル]カルバミン酸、  
1,1-ジメチルエチルエステル；

(S)- [2- [(2,6-ビス(1-メチルエチル)  
フェニル]アミノ] - 1-メチルエチル]  
カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエ  
ステル；

(S)- [2- [(2,6-ビス(1-メチルエチ  
ル)フェニル]アミノ] - 2-オキソ-1-  
- [(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル]  
エチル]カルバミン酸、9H-フルオ

れている]である]である請求項3記載の化合  
物。

## 14) 下記の化合物：

(S)-1,1-ジメチルエチル [2- [(2,6-  
-ビス(1-メチルエチル)フェニル]アミ  
ノ] - 2-オキソ-1- [(4-フェニルメ  
トキシ)フェニル]メチル]エチル]カルバ  
メート；

(S)-1,1-ジメチルエチル [2- [(2,6-  
-ビス(1-メチルエチル)フェニル]アミノ]  
- 1- [(4-ヒドロキシフェニル)メチ  
ル] - 2-オキソエチル]カルバメート；

(S)-1,1-ジメチルエチル [2-オキソ-  
-1- [(4-フェニルメトキシ)フェニル]  
メチル] - 2- [(2,4,6-トリフルオロフェ  
ニル]アミノ]エチル]カルバメート；

(S)-1,1-ジメチルエチル [2- [(2,6-  
-ビス(1-メチルエチル)フェニル]ア  
ミノ] - 1- (1H-インドール-3-イルメチ  
ル) - 2-オキソエチル]カルバメート；

レン-9-イルメチルエステル；

(S)- [2- [(2,6-ビス(1-メチルエ  
チル)フェニル]アミノ] - 2-オキソ-1-  
- [(4-(フェニルメトキシ)フェニル)  
メチル]エチル]カルバミン酸、9H-フルオ  
レン-9-イルメチルエステル；

フェニルメチル(±)-2- [(2,6-ジメチ  
ルフェニル)アミノ] - 2-オキソ-1- (フェ  
ニルメチル)エチル]カルバメート；

フェニルメチル-(±)-2- [(2,6-ジエチ  
ルフェニル)アミノ] - 2-オキソ-1- (フェ  
ニルメチル)エチル]カルバメート；

フェニルメチル(±)- [2- [(2,6-ビス  
(1-メチルエチル)フェニル]アミノ]  
- 2-オキソ-1- (フェニルメチル)エチ  
ル]カルバメート；

1,1-ジメチルエチル(S)-2-オキソ-  
-1- (フェニルメチル) - 2- [(2,4,6-ト  
リフルオロフェニル]アミノ]エチル]カル  
バメート；

(2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]アミノ]-2-オキソエチル)-(ジフェニルメチル)-カルバミン酸メチルエステル；

1,1-ジメチルエチル-(2-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバメート；

(±)-1,1-ジメチルエチル-(2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソ-1-フェニルメチル)エチル)メチルカルバメート；

(S)-1,1-ジメチルエチル-(2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソ-1-フェニルメチル)エチル)-メチルカルバメート；

(S)-[1-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-カルボニル-3-フェニルプロピル]-カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル；

(2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)

鎖状の炭化水素鎖；フェニル $(CH_2)_x$ -{ここで $x$ は0~2であり、フェニル環は置換されていないかまたは1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル、 $NR_1R_2$ (ここで $R_1$ および $R_2$ は前述の定義を有する)、 $-CH_2NR_1R_2$ (ここで $R_1$ および $R_2$ は前述の定義を有する)、1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、ジフェニルメチル、ニトロ、 $-(CH_2)_p-COOR_3$ (ここで $p$ は0、1または2でありそして $R_3$ は水素であるかまたは1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルである)から選択される置換基1個または2個で置換されている]である]である請求項3記載の化合物。

16) 下記の化合物：

(S)-N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-α-[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]カルボニル]アミノ]-4-フェニ

フェニル]アミノ]-2-オキソ-1-[(4-フェニルメトキシ)フェニル]メチル)エチル)カルバミン酸、メチルエステル；

(S)-[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-1-メチル-2-オキソエチル]メチルカルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル；

(S)-[2-オキソ-1-[(4-フェニルメトキシ)フェニル]メチル]-2-[(2,4,6-トリメトキシフェニル)アミノ]エチル)カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル；および

(S)-[1-(1H-インドル-3-イルメチル)-2-オキソ-2-[(2,4,6-トリメトキシフェニル)アミノ]エチル]カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル；である請求項13記載の化合物。

15)  $R_1$ が $-CONHR_2$ 、(ここで $R_1$ は飽和されているか、または1~3個の二重結合を有する、1~20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝

ルメトキシ)ベンゼンプロパンアミド；

(S)-α-[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]カルボニル]-アミノ]-4-(フェニルメトキシ)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド；

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-α-[(フェニルアミノ)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ)ベンゼンプロパンアミド；

N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-α-[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]カルボニル]アミノ)ベンゼンプロパンアミド；

(S)-α-[(フェニルアミノ)カルボニル]アミノ]-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド；

(S)-α-[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]カルボニル]-アミノ]-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド；

(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-α-(((フェニルメチル)アミノ)カルボニル)アミノ)ベンゼンプロパンアミド；

(S)-α-(((ブチルアミノ)カルボニル)アミノ)N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド；

N-(((2-((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-2-オキソ-エチル)(ジフェニルメチル)アミノ)カルボニル)-グリシンエチルエステル；

N-((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((ジフェニルメチル)-((フェニルアミノ)カルボニル)アミノ)アセトアミドおよび

N-((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((フェニルアミノ)-カルボニル)(フェニルメチル)アミノ)アセトアミド

である請求項15記載の化合物。

トアミド；および

(Z)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(9-オクタデセニルアミノ)アセトアミド

である請求項17記載の化合物。

19) R<sub>1</sub>が基-SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>（ここでR<sub>11</sub>はモルホリノ、フェニル、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルで置換されたフェニル、飽和されているかまたは1～3個の二重結合を有する、1～20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖である）である請求項3記載の化合物。

20) (±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-α-((4-モルフォリニルスルホニル)アミノ)ベンゼンプロパンアミド；

(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-α-((4-メチルフェニル)スルホニル)アミノ)ベンゼンプロパンアミド；および

(S)-α-(((4-メチルフェニル)ス

17) R<sub>1</sub>が飽和されているかまたは1～3個の二重結合を有する、直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖である請求項3記載の化合物。

18) (Z)-2-((9-オクタデセニル)(フェニルメチル)アミノ)-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミド；

(Z)-2-((9-オクタデセニル)((2-フェニルエチル)アミノ)-カルボニル)アミノ-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)-アセトアミド；

(Z)-(((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-カルボニル)-9-オクタデセニルアミノ)-N-(2,4,6-トリアセトアミド；

(Z)-2-((((4-メチルフェニル)スルホニル)9-オクタデセニル)-アミノ)-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミド；

(Z)-2-((9-オクタデセニルアミノ)-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセ

ルホニル)アミノ)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド、である請求項19記載の化合物。

21) N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-ブロモプロパンアミド、

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-ブロモアセトアミドおよび

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-ブロモフェニルアセトアミドから選択される化合物。

22) 請求項1記載の化合物の有効量および薬学的に許容しうる担体を含有するコレステロール調整用医薬組成物。

23) 請求項1記載の化合物の有効量を薬学的に許容しうる担体と一緒にして患者に投与することからなる高コレステロール血症およびアローム性動脈硬化症の治療方法。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**